

## ⑫ 公開特許公報(A) 平3-68567

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>C 07 D 277/40  
A 61 K 31/425  
31/44

識別記号

AGA  
ACA

庁内整理番号

7431-4C  
7475-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)3月25日

※  
審査請求 未請求 請求項の数 8 (全42頁)

⑮ 発明の名称 チアゾール誘導体

⑯ 特 願 平2-208833

⑰ 出 願 平2(1990)8月6日

優先権主張

⑱ 1989年8月7日 ⑲ イギリス(GB) ⑳ 8918045.9

㉑ 1990年2月21日 ㉒ イギリス(GB) ㉓ 9003930.6

⑳ 発 明 者 松 尾 昌 昭 大阪府豊中市中桜塚5-4-12  
 ㉑ 発 明 者 荻 野 隆 兵庫県神戸市北区南五葉2-4-6-208  
 ㉒ 発 明 者 伊 狩 紀 宏 兵庫県尼崎市大庄北4-2-12-401  
 ㉓ 発 明 者 妹 尾 八 郎 大阪府門真市千石東町12-1  
 ㉔ 発 明 者 下 村 恭 一 大阪府吹田市津雲台2-3-9  
 ㉕ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号  
 ㉖ 代 理 人 弁理士 青 木 高

最終頁に続く

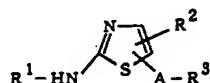
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

チアゾール誘導体

## 2. 特許請求の範囲

(1) 式:



[ 式中、 $R^1$  は水素原子、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアシル基、 $R^2$  は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、ハロゲン原子またはカルボキシ基、 $A$  は  $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(=NOR^4)-$  (式中、 $R^4$  は低級アルキル基を意味する)、 $-S-$  (O) ]

( 式中、 $m$  は 0、1 または 2 を意味する ) または  $-CH_2S-$  ( 式中、 $m$  は 0、1 または 2 を意味する )、 $R^3$  はハロゲン原子、水酸基、低

級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基もしくはアシルアミノ基で置換されていてもよいアリール基、または低級アルキル基、アミノ基、水酸基もしくはハロ(低級)アルキル基で置換されていてもよい窒素含有不飽和複素環式基を意味する ] で示される化合物およびその医薬として許容される塩。

(2)  $R^1$  が水素原子、低級アルカノイル基、低級アルカンスルホニル基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾイル基、 $R^3$  がハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルカノイルアミノ基もしくは低級アルカンスルホニルアミノ基で置換されていてもよいフェニル基、またはそれぞれ低級アルキル基、アミノ基、水酸基もしくはハロ(低級)アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、ピリミジニル基、イミダゾリル基、テトラゾリル基またはチアジアゾリル基である請求項(1)に記載の化合物。

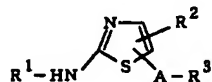
(3)  $R^1$ が水素原子である請求項(2)に記載の化合物。

(4)  $R^2$ が水素原子である請求項(3)に記載の化合物。

(5) Aが $-\text{S}-$  (式中、mは0、1または2を意味する)である請求項(4)に記載の化合物。

(6)  $R^3$ がビリジル基、ビリジニル基、イミダゾリル基、テトラゾリル基またはチアジアゾリル基である請求項(5)に記載の化合物。

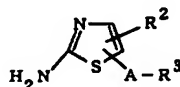
(7) 式



[ 式中、 $R^1$ は水素原子、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアシル基、 $R^2$ は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、ハロゲン原子またはカルボキシ基、Aは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^4)-$  (式中、

ていてもよいアシル基を意味する]

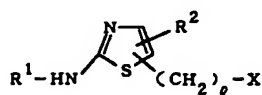
で表わされる化合物またはその塩を、脱アシル化して、式



[ 式中、 $R^2$ 、 $R^3$ およびAはそれぞれ前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩を得るか、

2) 式



[ 式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ前と同じ意味であり、Xはハロゲン原子、 $l$ は0または1を意味する]

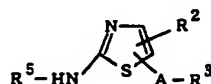
で表わされる化合物またはその塩を式

$R^4$ は低級アルキル基を意味する)、 $-\text{S}-$  (O)m

(式中、mは0、1または2を意味する)または $-\text{CH}_2\text{S}-$  (式中、mは0、1または2を意味する)

意味する)、 $R^3$ はハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基もしくはアシルアミノ基で置換されていてもよいアリアル基、または低級アルキル基、アミノ基、水酸基もしくはハロ(低級)アルキル基で置換されていてもよい窒素含有不飽和複素環式基を意味する]で示される化合物またはその塩の製造法であって、

1) 式

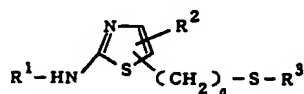


[ 式中、 $R^2$ 、 $R^3$ およびAはそれぞれ前と同じ意味であり、 $R^5$ はハロゲン原子で置換され

$R^3-\text{SH}$

[ 式中、 $R^3$ は前と同じ意味]

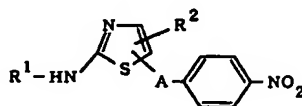
で表わされる化合物またはその塩と反応させて、式



[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $l$ はそれぞれ前と同じ意味]

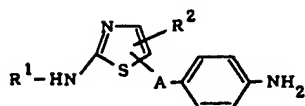
で表わされる化合物またはその塩を得るか、

3) 式



[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ およびAはそれぞれ前と同じ意味]

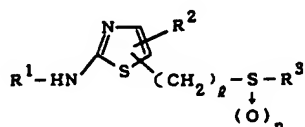
で表わされる化合物またはその塩を還元して、  
式



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および A はそれぞれ前と同じ意味]

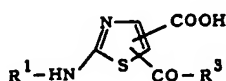
で表わされる化合物またはその塩を得るか、

4) 式



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $l$  はそれぞれ前と同じ意味であり、 $n$  は 0 または 1 を意味する]

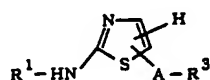
で表わされる化合物またはその塩を酸化反応に



[式中、 $R^1$  および  $R^3$  はそれぞれ前と同じ意味]

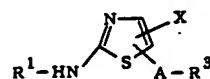
で表わされる化合物またはその塩を得るか、

6) 式



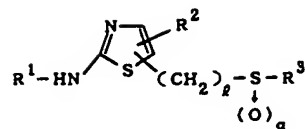
[式中、 $R^1$ 、 $R^3$  および A はそれぞれ前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩をハロゲン化して、式



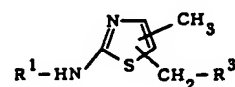
[式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、A および X はそれぞれ前と同じ意味]

付して、式



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $l$  はそれぞれ前と同じ意味であり、 $q$  は 1 または 2 を意味する。但し、 $n$  が 1 の時、 $q$  は 2 を意味する]で表わされる化合物またはその塩を得るか、

5) 式

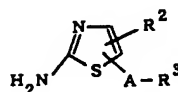


[式中、 $R^1$  および  $R^3$  はそれぞれ前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩を酸化反応に付して、式

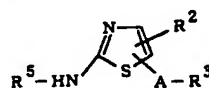
で表わされる化合物またはその塩を得るか、

7) 式



[式中、 $R^2$ 、 $R^3$  および A は、それぞれ前と同じ意味]

で表わされる化合物またはそのアミノ基における反応性基またはその塩を、アシル化して、式

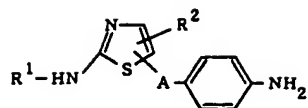


[式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$  および A はそれぞれ前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩を得るか、

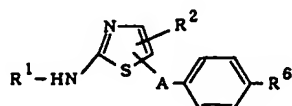
(以下余白)

8) 式



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および A はそれぞれ前と同じ意味]

で表わされる化合物またはそのアミノ基における反応性硫原子またはその塩を、アシル化して、式

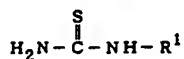


[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および A はそれぞれ前と同じ意味であり、 $R^6$  はアシルアミノ基を意味する]

で表わされる化合物またはその塩を得るか、

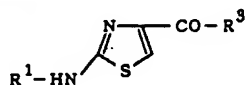
[式中、 $R^3$  および X はそれぞれ前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩を、式



[式中、 $R^1$  は前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩と反応させて、式

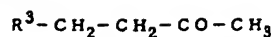


[式中、 $R^1$  および  $R^3$  はそれぞれ前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩を得るか、

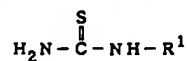
(以下余白)

9) 式



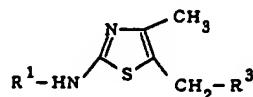
[式中、 $R^3$  は前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩を、式



[式中、 $R^1$  は前と同じ意味]

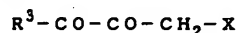
で表わされる化合物またはその塩と反応させて、式



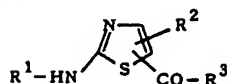
[式中、 $R^1$  および  $R^3$  はそれぞれ前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩を得るか、

10) 式



11) 式



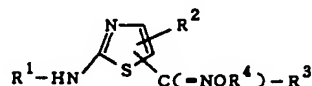
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩を、式



[式中、 $R^4$  は前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩と反応させて、式



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩を得ることを特徴とする前記製造法。

(8) 請求項(1)に記載の化合物またはその塩を有効成分として含有するリウマチ、腎炎、血小板減少症および抗腫瘍剤の投与による副作用の治療剤。

### 3. 発明の詳細な説明

#### [産業上の利用分野]

この発明は、下記一般式[I]で示される、リウマチ、腎炎、血小板減少症および抗腫瘍剤の投与による副作用の治療に有用なチアゾール誘導体に関するものであり、医療の分野で利用される。

#### [従来の技術]

心疾患および潰瘍の治療に有用なある種のチアゾール誘導体が、特開昭59-193878号公報に記載されている。

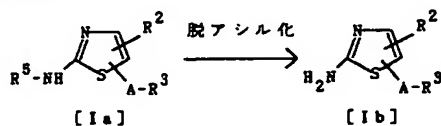
#### [発明が解決しようとする課題]

本発明は、新規なチアゾール誘導体が、上記特開昭59-193878号公報に記載されていない新規なリウマチ、腎炎、血小板減少症および抗腫瘍剤の投与による副作用の治療剤として有用であることを示すものである。

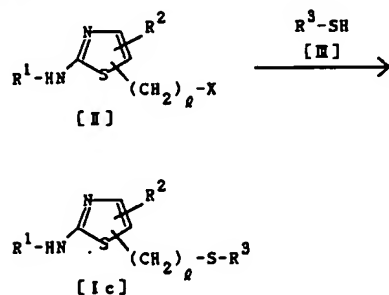
低級アルキル基、アミノ基、水酸基もしくはハロ(低級)アルキル基で置換されていてもよい窒素含有不飽和複素環式基を意味する]

この発明の目的化合物[I]は下記製造法により製造することができる。

#### 製造法1

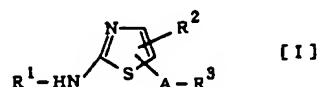


#### 製造法2



#### [問題を解決するための手段]

この発明の目的とするチアゾール誘導体は新規であり、次の一般式[I]で示される。

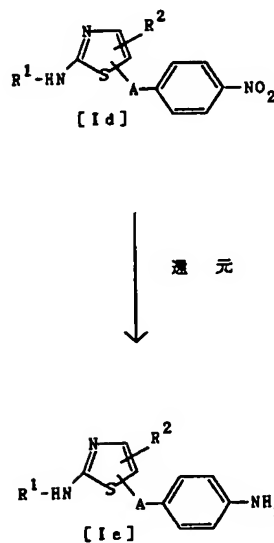


[式中、R<sup>1</sup>は水素原子、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアシル基、R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、ハロゲン原子またはカルボキシ基、Aは-CH<sub>2</sub>-, -CO-, -C(=NOR<sup>4</sup>)-(式中、R<sup>4</sup>は低級アルキル基を意味する)、-S-(式中、

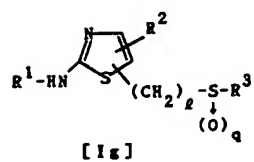
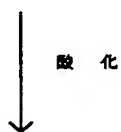
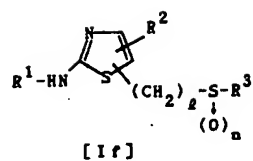
mは0、1または2を意味する)または-CH<sub>2</sub>S-(式中、mは0、1または2を意味する)

る)、R<sup>3</sup>はハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基もしくはアシルアミノ基で置換されていてもよいアリール基、または

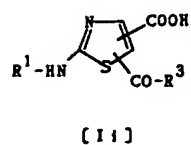
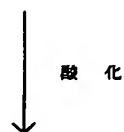
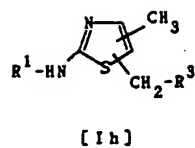
#### 製造法3



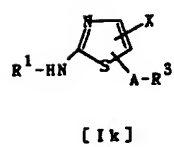
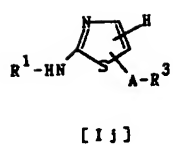
製造法 4



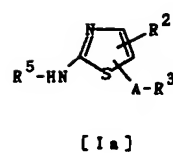
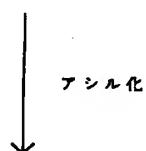
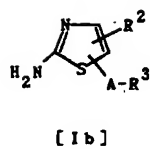
製造法 5



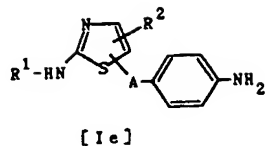
製造法 6



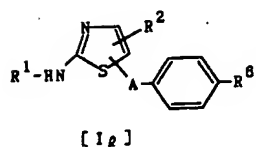
製造法 7



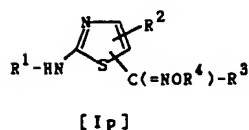
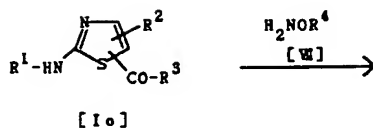
## 製造法 8



アシル化



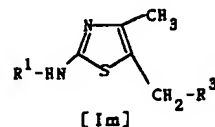
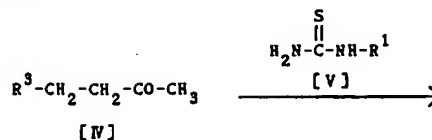
## 製造法 11



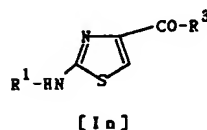
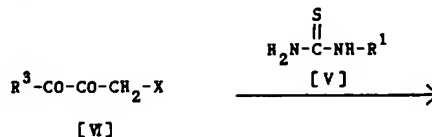
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および A はそれぞれ前と同じ意味であり、 $R^5$  はハロゲン原子で置換されていてもよいアシル基、 $R^6$  はアシルアミノ基、X はハロゲン原子、 $l$  は 0 または 1、 $n$  は 0 または 1、 $q$  は 1 または 2 を意味する。但し、 $n$  が 1 の時、 $q$  は 2 である。]

原料化合物 [II] の一部のものは、下記に示す製造法により製造することができる。

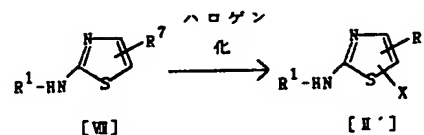
## 製造法 9



## 製造法 10



## 製造法 A



[式中、 $R^1$  および X はそれぞれ前と同じ意味であり、 $R^7$  は低級アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味する]

この明細書の以上の記載ならびに以下の記載において、この発明の範囲に含まれる種々の定義の適当な例ならびに説明を次に詳細に説明する。

「低級」とは、特に断りのない限り、炭素原子 1 ないし 6 個を意味する。

「低級アルキル基」の適当な例としては、直鎖状または分枝鎖状のもの、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、第 3 級ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などが挙げられる。

「ヒドロキシ(低級)アルキル基」および「ハロ(低級)アルキル基」における「低級アルキル」部分の適当な例としては、先に例示したものを挙げることができる。

「ハロ(低級)アルキル基」の適当な例としては、「モノハロ(低級)アルキル基」(例えば、クロロメチル基、ブロモメチル基、フルオロメチル基など)、「ジハロ(低級)アルキル基」(例えば、ジクロロメチル基、ジブロモメチル基、ジフルオロメチル基など)および「トリハロ(低級)アルキル基」(例えば、トリクロロメチル基、トリブロモメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基など)などが挙げられる。

「低級アルコキシ基」の適当な例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、第三級ブトキシ基、ペンテロキシ基、ヘキシルオキシ基などが挙げられる。

ど)、低級アルカンスルホニル基(例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基、ブタンスルホニル基、ペンタンスルホニル基、ヘキサンスルホニル基など)、低級アルケノイル基(例えば、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基など)、カルバモイル基などが挙げられる。

芳香族アシル基としては、アロイル基(例えば、ベンゾイル基、トルオイル基、キシロイル基など)などが挙げられる。

芳香族基置換脂肪族アシル基としては、アル(低級)アルカノイル基、例えば、フェニル(低級)アルカノイル基(例えば、フェニルアセチル基、フェニルプロピオニル基、フェニルヘキサノイル基など)、アル(低級)アルコキシカルボニル基、例えば、フェニル(低級)アルコキシカルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基など)、フェノキシ(低級)アルカノイル基(例えば、フェノキシアセチル基、フェノキシプロピオニル基な

「ハロゲン原子」の適当な例としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。

「アリール基」の適当な例としては、フェニル基、トリル基、キシリル基、クメニル基、ナフチル基などが挙げられる。

上記「アリール基」は、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基またはアシルアミノ基で置換されていてもよい。

「アシル基」の適当な例としては、脂肪族アシル基、芳香族アシル基および芳香族基置換脂肪族アシル基が挙げられる。

脂肪族アシル基としては、飽和または不飽和、非環状または環状のもの、例えば、低級アルカノイル基(例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基など)、低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、第三級ブトキシカルボニル基な

ど)などが挙げられる。

「アシルアミノ基」における「アシル」部分の適当な例としては、先に例示したものを挙げることができる。

「窒素含有不飽和複素環式基」の適当な例としては、窒素原子を少なくとも1個含むものであって、単環式複素環式基または多環式複素環式基が挙げられ、好ましい複素環式基としては、窒素原子を1ないし4個含む3ないし6員の不飽和複素単環式基、例えば、ピロリル基、ピロリニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ビリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、トリアゾリル基(例えば、4H-1,2,4-トリアゾリル基、1H-1,2,3-トリアゾリル基、2H-1,2,3-トリアゾリル基など)、テトラゾリル基(例えば、1H-テトラゾリル基、2H-テトラゾリル基など)など、窒素原子を1ないし5個含む不飽和縮合複素環式基、例えば、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、ベンズイミダゾリル基、キノリル基、イソキ



ノリル基、インダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、テトラゾロピリダジニル基(例えば、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジニル基など)など、酸素原子を1ないし2個および窒素原子を1ないし3個含む3ないし6員の不飽和複素単環式基、例えば、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、オキサジアゾリル基(例えば、1,2,4-オキサジアゾリル基、1,3,4-オキサジアゾリル基、1,2,5-オキサジアゾリル基など)など、酸素原子を1ないし2個および窒素原子を1ないし3個含む不飽和縮合複素環式基(例えば、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基など)、硫黄原子を1ないし2個および窒素原子を1ないし3個含む3ないし8員の不飽和複素単環式基、例えば、チアゾリル基、チアジアゾリル基(例えば、1,2,4-チアジアゾリル基、1,3,4-チアジアゾリル基、1,2,5-チアジアゾリル基など)など、硫黄原子を1ないし2個および窒素原子を1ないし3個含む不飽和縮合複素環式基、例えば、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基など)などが挙げられる。

などが挙げられる。

なお、化合物[I a]ないし化合物[I p]も化合物[I]の範囲に包含されるので、これら化合物[I a]~[I p]の塩の適当な例としては、前記目的化合物[I]で例示したものを参照することができる。

目的化合物[I]またはその塩の製造法を次に詳細に説明する。

#### 製造法 1

目的化合物[I b]またはその塩は、化合物[I a]またはその塩の脱アシル化によって製造することができる。

この脱アシル化反応の適当な方法としては、加水分解などの慣用の方法が挙げられる。

加水分解は酸の存在下に行うことが好ましい。

適当な酸としては、無機の酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸など)、有機の酸(例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など)、酸性イオン交換樹脂などが挙げられる。こ

ル基など)などが挙げられる。

上記「窒素含有不飽和複素環式基」は、低級アルキル基、アミノ基、水酸基またはハロ(低級)アルキル基で置換されていてもよい。

目的化合物[I]の医薬として許容される塩の適当な例としては、慣用の無毒性の塩であって、具体的には有機酸との塩(例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など)、無機酸との塩(例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など)、アミノ酸(例えば、アルギニン、グルタミン酸、オルニチンなど)との塩、金属塩、例えばアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩など)など、アンモニウム塩、有機塩基との塩(例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩など)

の反応にトリフルオロ酢酸およびp-トルエンスルホン酸などの有機の酸を用いる場合、陽イオン捕捉剤(例えば、アニソールなど)の存在下で反応を行うことが好ましい。

この加水分解に適した酸は、脱離すべきアシル基の種類に応じて選択することができる。

加水分解は、通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、それらの混合物など反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。また、前記酸が液状の場合、それらは溶媒としても用いることができる。

この加水分解の反応温度は特に限定されず、通常、冷却下、室温または加熱下で反応は行われる。

この製造法において、原料化合物[I a]またはその塩がR<sup>3</sup>としてアシルアミノ基を持つ場合、この基もまたアミノ基に変換される。

製造法 2

目的化合物[I c]またはその塩は、化合物[II]またはその塩を、化合物[III]またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物[II]および[III]の適当な塩としては、目的化合物[I]の塩基との塩で例示したのと同じものが挙げられる。

この反応は、通常、メタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの溶媒中で行われる。

化合物[III]を遊離形でこの反応に用いる場合、慣用の塩基、例えば、水素化アルカリ金属（例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど）、水素化アルカリ土類金属（例えば、水素化カルシウム、水素化マグネシウムなど）、水酸化アルカリ金属（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、炭酸アルカリ金属（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）、炭酸水素アルカリ金属（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素

は、金属（例えば、スズ、亜鉛、鉄など）と塩化アンモニウムまたは塩基（例えば、アンモニア、水酸化ナトリウムなど）との組合せ、金属（例えば、スズ、亜鉛、鉄など）または金属化合物（例えば、塩化クロム、塩化第一スズ、酢酸クロムなど）と有機または無機の酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など）との組合せ、水素化ホウ素アルカリ金属（例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウムなど）、水素化シアノホウ素アルカリ金属（例えば、水素化シアノホウ素ナトリウムなど）、水素化アルミニウムアルカリ金属（例えば、水素化アルミニウムリチウムなど）などが挙げられる。

接触還元を用いられる触媒の適当な例としては、慣用のもの、例えば、白金触媒（例えば、白金板、白金海绵、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線など）、パラジウム触媒（例えば、パラジウム炭、コロイドパラジウム、パラジウ

カリウムなど）、フッ化アルカリ金属（例えば、フッ化カリウム、フッ化セシウムなど）、アルカリ金属アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第3級ブトキシドなど）、トリアルキルアミン（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミンなど）、ピコリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,5-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-5などの存在下で行うことが好ましい。

反応温度は特に限定されず、通常、室温、冷却、加温または加熱下で反応は行われる。

製造法 3

目的化合物[I e]またはその塩は、化合物[I d]またはその塩を還元反応に付すことにより製造することができる。

還元は、慣用の方法、すなわち、化学還元または接触還元により行うことができる。

化学還元を用いられる還元剤の適当な例として

ム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウムなど）、ニッケル触媒（例えば、還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど）、コバルト触媒（例えば、還元コバルト、ラネーコバルトなど）、鉄触媒（例えば、還元鉄、ラネー鉄など）、銅触媒（例えば、還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など）などが挙げられる。

この製造法における還元は、通常、水、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなど）、酢酸、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒、またはそれらの混合物などの溶媒中で行われる。前記還元剤が液状の場合は溶媒としても用いることができる。

反応は、冷却ないし加温または加熱下で行うことが好ましい。

製造法 4

目的化合物[I g]またはその塩は、化合物[I f]またはその塩を酸化反応に付すことにより製造す

ることができる。

この製造法における酸化は、チオ基をスルフィニル基またはスルホニル基に、またはスルフィニル基をスルホニル基に酸化することのできる慣用の酸化剤を用いて慣用の方法によって行うことができる。

これら酸化剤の適当な例としては、無機の過酸またはその塩（例えば、過ヨウ素酸、過硫酸など）またはそれらのナトリウムおよびカリウム塩、有機の過酸またはその塩（例えば、過安息香酸、3-クロロ過安息香酸、過ギ酸、過酢酸、クロロ過酢酸、トリフルオロ過酢酸など、またはそれらのナトリウムまたはカリウム塩など）、オゾン、過酸化水素、尿素-過酸化水素などが挙げられる。

この反応は、周期律表の第Vb族またはVb族金属を含む化合物、例えば、タングステン酸、モリブデン酸、バナジン酸などまたはそれらのアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウムなど）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、マグネ

N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒、またはそれらの混合物などの溶媒中で行われる。前記酸が液状の場合は溶媒としても用いることができる。

反応は、冷却ないし加温または加熱下で行われる。

#### 製造法 6

目的化合物[I k]またはその塩は、化合物[I j]またはその塩をハロゲン化することにより製造することができる。

この反応におけるハロゲン化剤の適当な例としては、慣用のもの、例えば、ハロゲン（例えば、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化スルフリル（例えば、塩化スルフリル、臭化スルフリルなど）、N-ハロスクシンイミド（例えば、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミドなど）、過ハロゲン化ハロゲン化水素酸ピリジニウム（例えば、過臭化臭酸ピリジニウム、過塩化塩酸ピリジニウムなど）、過ハロゲン化四級アン

シウムなど）またはアンモニウムなどとの塩、あるいは五酸化バナジウムなどの存在下で行うことが望ましい。

この酸化反応は、通常、水、酢酸、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N、N-ジメチルホルムアミド、その他この反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、通常、室温または冷却下で反応は行われる。

#### 製造法 5

目的化合物[I i]またはその塩は、化合物[I b]またはその塩を酸化反応に付すことにより製造することができる。

酸化剤の適当な例としては、次亜塩素酸塩化合物（例えば、次亜塩素酸トールエンなど）、過マンガン酸塩（例えば、過マンガン酸カリウムなど）、その他慣用の酸化剤が挙げられる。

反応は、通常、水、酢酸、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、

モニウム（例えば、過臭化フェニルトリメチルアンモニウムなど）、ω-トリハロアセトフェノン（例えば、ω-トリプロモアセトフェノンなど）、臭化第二銅または臭化カリウム、オキシ塩化セレンなどが挙げられる。これらのハロゲン化剤は、使用する原料化合物[I j]の種類に応じて選択することができる。

この反応は、通常、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素、酢酸、ハロゲン化水素（例えば、臭化水素、塩化水素など）と酢酸との混合物、水、ジメチルホルムアミドなどの慣用の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、通常、冷却下、室温または加温ないし加熱下で反応は行われる。

#### 製造法 7

目的化合物[I a]またはその塩は、化合物[I b]またはそのアミノ基における反応性誘導体またはその塩を、アシル化することにより製造することができる。

化合物[I b]のアミノ基における反応性誘導体

の適当な例としては、アミド化に用いられる慣用のもの、例えば、化合物[I b]とカルボニル化合物との反応によって生成したシッフ塩基型のイミノ化合物またはそのエナミン型互変異性体、化合物[I b]とトリメチルシリルアセトアミド、ビス(トリメチルシリル)アセトアミドなどのシリル化合物との反応によって生成したシリル誘導体、化合物[I b]と三塩化燐またはホスゲンとの反応によって生成した誘導体などが挙げられる。

この反応に用いられるアシル化剤の適当な例としては、有機の酸、例えば、アルカン酸(例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸など)、ハロゲン原子を有していてもよいアレンカルボン酸(例えば、安息香酸、トルエンカルボン酸など)、低級アルカンスルホン酸(例えば、メタンスルホン酸など)、ハロゲン原子を有していてもよいアリルイソシアネート(例えば、フェニルイソシアネートなど)およびそれらの反応性誘導体が挙げられる。

反応性誘導体の適当な例としては、慣用のも

の、例えば、酸ハライド(例えば、酸塩化物、酸臭化物など)、酸アジド、酸無水物、活性アミド、活性エステルなどが挙げられる。アシル化剤として遊離酸を用いる場合、アシル化反応は、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどの慣用の縮合剤の存在下に行うことが望ましい。

この反応は、通常、水、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジオキサン、ピリジン、塩化メチレン、N, N-ジメチルホルムアミドなど、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

(以下余白)

#### 製造法 8

目的化合物[I d]またはその塩は、化合物[I e]またはそのアミノ基における反応性誘導体またはその塩をアシル化することによって製造することができる。

アミノ基における反応性誘導体の適当な例としては、製造法 7 で例示したものを参照することができる。

この反応は、製造法 7 と実質的に同様に行われるので、この反応の反応模式および反応条件(例えば、アシル化剤、溶媒、反応温度など)は製造法 7 で説明したものを参照することができる。

#### 製造法 9

目的化合物[I m]またはその塩は、化合物[N]またはその塩を、化合物[V]またはその塩と反応させて製造することができる。

化合物[N]および[V]の塩の適当な例としては、化合物[I]で例示したのと同じものが挙げられる。

化合物[V]の適当な例としては、チオ尿素、N-アシルチオ尿素(例えば、N-ホルミルチオ尿素、N-アセチルチオ尿素、N-プロピオンチオ尿素、ハロゲンで置換されていてもよいN-ベンゾイルチオ尿素など)などのチオカルバモイル誘導体が挙げられる。

この反応は、通常、水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの慣用の溶媒中で行われる。これらの溶媒の中、親水性溶媒は水との混合物として用いることができる。

反応温度は特に限定されず、通常、室温または加温ないし加熱下で反応は行われる。

#### 製造法 10

目的化合物[I n]またはその塩は、化合物[W]またはその塩を、化合物[V]またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物[Ⅵ]の塩の適当な例としては、目的化合物[Ⅰ]で例示したのと同じものが挙げられる。

この反応は、製造法9と実質的に同様に行われるので、この反応の反応様式および反応条件(例えば、溶媒、反応温度など)は製造法9で説明したものを参照することができる。

#### 製造法11

目的化合物[Ⅰp]またはその塩は、化合物[Ⅰo]またはその塩を、ヒドロキシルアミン誘導体[Ⅶ]またはその塩と反応させることにより製造することができる。

ヒドロキシルアミン誘導体[Ⅶ]の塩の適当な例としては、ハロゲン化水素酸塩(例えば、塩酸塩など)が挙げられる。

この反応は、通常、水、アルコール(例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなど)、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの慣用の溶媒中で行われる。化合物[Ⅶ]が

などの慣用の医薬組成物の形で使用される。必要な場合、増量剤ないし崩壊剤(例えば、ショ糖、乳糖、デンプン、結晶性セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、合成珪酸アルミニウムなど)、結合剤(例えば、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコールなど)、着色剤、甘味剤、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウムなど)などを前記組成物に加えることができる。

この発明の前記組成物の投与量は、患者の年齢、体重、症状などに応じて増減するが、一般には、経口投与の場合、目的化合物[Ⅰ]またはその塩として1mgないし1g、望ましくは10mgないし100mgの一日量を1ないし3分割して投与される。典型的な単位投与量としては、5mg、10mg、20mg、50mg、100mgなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

液体の場合、溶媒として用いることもできる。

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加温または加熱下で反応は行われる。

原料化合物[Ⅱ]の中の化合物[Ⅱ']またはその塩の製造法を次に詳細に説明する。

#### 製造法A

化合物[Ⅱ']またはその塩は、化合物[Ⅳ]またはその塩を、ハロゲン化することにより製造することができる。

化合物[Ⅱ']および[Ⅳ]の塩の適当な例としては、目的化合物[Ⅰ]で例示したのと同じものが挙げられる。

この反応は、製造法8と実質的に同様に行われるので、この反応の反応様式および反応条件(例えば、ハロゲン化剤、溶媒、反応温度など)は製造法8で説明したものを参照することができる。

目的化合物[Ⅰ]およびその医薬として許容される塩を治療目的に投与する場合、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、糖衣錠、マイクロカプセル剤、カプセル剤、坐剤、液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ

#### [発明の効果]

この発明の目的化合物およびその医薬として許容される塩は、リウマチ(例えば、リウマチ性関節炎など)、腎炎、血小板減少症(例えば、特発性血小板減少性紫斑病、続発性血小板減少性紫斑病、抗腫瘍剤(例えば、マイトマイシンCなど)の副作用による血小板減少症など)、腫瘍、抗腫瘍剤の投与による副作用(例えば、体重の減少など)などの治療および予防に有用である。

以下に、目的化合物[Ⅰ]の有用性を示すため、目的化合物[Ⅰ]の抗リウマチ作用、抗腎炎作用、血小板数増加作用、および抗腫瘍剤の投与による副作用に対する軽減作用を説明する。

#### 抗リウマチ作用

##### 試験1 マウスにおけるコラーゲン惹起性関節炎に対する効果

##### 方法:

各群10匹の雄性DBA/1マウスを用いた。タイプⅡウシコラーゲンを0.1M酢酸に溶解し、フロイントの完全アジュバント(CFA)に乳化した。

このCFAに乳化したタイプIIコラーゲン125 $\mu$ をマウスの尾根部に皮内投与し初回抗原刺激した。同じ方法で21日後に誘発した。誘発日から薬物を1日1回3週間経口投与し、週1回、関節炎の肉眼症状を検査した。薬物の効果を判定するために関節炎指数を用いた。関節炎指数は各肢に0-3の重症度評点を与え、関節腫脹と紅斑(1点)、目に見える関節障害(2点)、認めうる関節強直(3点)とし、四肢の点数を合計して得た。

結果:

化合物	用量 (mg/kg)	抑制率 (%)
実施例18	100	50
実施例23	100	51
実施例27	100	46
実施例29	100	57
実施例30	100	35
実施例33	100	44
実施例37	100	50
実施例38	100	31
実施例40	100	44

結果:

化合物	投与量 (mg/kg)	尿中アルブミン 抑制率(%)
実施例7	100	52
実施例18	100	98
実施例23	100	96
実施例29	100	90
実施例30	100	98
実施例33	100	70
実施例35	100	74
実施例37	100	100
実施例38	100	78

#### 血小板数増加作用

**試験3** マイトマイシンCによって減少した血小板数に対する増加効果

方法:

試験化合物を6-7週齢の雄性ddyマウスに、1日1回5日間経口投与した。動物は1群10匹として用いた。マイトマイシンC(以後MMCという)を3.2mg/kgの用量で試験化合物の初回投与後0、2、4日目にマウスに静脈内投与した。試

#### 抗腎炎作用

**試験2** 慢性GVH反応(腎炎)に対する効果

方法:

6週齢の雄(57BL/6×DBA/2)F<sub>1</sub>とDBA/2マウスを使用した。対宿主移植片(GVH)反応は(57BL/6×DBA/2)F<sub>1</sub>マウスにDBA/2脾細胞を5日間の間隔をおいて2回注射して惹起させた。1回の注射には5×10<sup>7</sup>個の細胞が含まれていた。2回目の細胞注射後3日目から、薬物を1日1回8週間経口投与した。腎疾患の判定のため、最終細胞注射後8週目に蛋白尿を測定した。尿中血清アルブミン濃度はウサギ抗マウス血清アルブミン抗血清を用いて一元免疫拡散法で測定した。各群10匹のマウスを用いた。化合物の抗腎炎作用は尿中アルブミンの抑制率で表わした。

(以下余白)

験化合物の最終投与後5日目にマウスの眼窩静脈から採血し、自動血液分析計で血小板数を数えた。各群の血小板数は試験化合物非投与群の血小板数に対する百分率として計算した。

結果:

化合物	投与量 (mg/kg)	血小板数 (%)
実施例14	32	164
実施例15	32	150
実施例30	32	184
実施例31	32	154
実施例33	32	210
実施例40	32	165
実施例68	32	135

#### 抗腫瘍剤の投与による副作用に対する軽減作用

**試験4** MMC投与によって減少した体重の回復

効果

方法:

試験化合物を6-7週齢の雄性ddyマウスに1日1回5日間経口投与した。動物は1群10匹として用いた。3.2mg/kgのMMCを、試験化合物の初回

投与後 0、2、4 日目にマウスに静脈内投与した。マウスの体重を、試験化合物の初回投与の 0 日目と 8 日目に測定した。

上記の MMC のみを投与した試験化合物非投与群の体重を同様に、0 日目と 8 日目に測定し、対照とした。

結果：

	試験化合物 の投与量 (mg/kg)	体 重 (g)	
		0 日 目	8 日 目
MMC と 実施例 30 の化合物投与	100	32.7	31.1
MMC と 実施例 31 の化合物投与	100	32.6	31.1
MMC と 実施例 68 の化合物投与	100	32.6	30.2
MMC 投与 (試験 化合物の投与なし)	—	32.6	28.6

(10 匹の平均)

Mass :  $M^{+2}$  208,  $M^{+1}$  207,  $M$  206,  $m/e$  164,  
147, 135

#### 製造例 2

2-アミノ-4-メチルチアゾール塩酸塩(1.5 g)と N-クロロスクシンイミド(1.6 g)の酢酸(15ml)中混合物を攪拌下 40°C で 5.5 時間加熱する。反応混合物を氷水に注ぎ、溶液を炭酸水素ナトリウムで pH 8.5 に調整する。混合物をテトラヒドロフランと酢酸エテルの混合物(1:1)で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して、2-アミノ-5-クロロ-4-メチルチアゾール(1.4 g、収率: 94.6%、油状物)を得る。

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 2.09 (3H, s),  
7.00 (2H, br s)

Mass :  $M^{+2}$  150,  $M^{+1}$  149,  $M$  148,  $m/e$  133,  
113, 99

#### 製造例 3

2-アミノ-4-メチルチアゾール塩酸塩(3.0 g)の酢酸(20ml)溶液に、N-プロモスクシン

以下に、本発明を製造例および実施例によりさらに詳細に説明する。

#### 製造例 1

2-アセチルアミノ-4-ヒドロキシメチルチアゾール(7.0 g)と N-クロロスクシンイミド(6.5 g)の酢酸(70ml)中混合物を攪拌下 40°C で 3.5 時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。混合物を酢酸エテルとテトラヒドロフランの混合物(1:1)で抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をイソプロピルエーテルで粉末化する。析出物を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄後、減圧下に乾燥して、2-アセチルアミノ-5-クロロ-4-ヒドロキシメチルチアゾール(7.3 g、収率: 78.5%)を得る。

融点: 145-146°C

IR (KBr): 3150, 1690, 1550, 1285  $cm^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm): 2.17 (3H, s), 4.17  
(2H, d, J=5Hz), 5.17 (1H, t, J=5Hz)

イミド(4.0 g)を攪拌下室温で一度に加える。混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、反応混合物をイソプロピルエーテルに水冷下に注ぐ。析出物を濾取し、エテルエーテルで洗浄後、減圧下に乾燥して、2-アミノ-5-プロモ-4-メチルチアゾール塩酸塩(4.1 g、収率: 89.1%)を得る。

融点: 175-178°C (分解)

IR (KBr): 3200, 2500-2700, 1635  $cm^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 2.14 (3H, s),  
8.90 (3H, br s)

Mass :  $M^{+3}$  196,  $M^{+2}$  195,  $M^{+1}$  194,  $M$  193,  
 $m/e$  192, 191, 149, 123, 113

#### 実施例 1

1-アセチル-2-(4-ニトロフェニル)エタン(9.6 g)と過臭化臭化ピリジニウム(18 g)の酢酸溶液と 35% 臭化水素の酢酸溶液(21ml)を室温で 5 時間攪拌する。反応混合物をイソプロピルエーテルで洗浄する。残渣にチオ尿素(6 g)、酢酸ナトリウム(8 g)およびエタノール(150ml)を加える。混合物を攪拌下 50°C で 2 時

間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加え、次いで混合物をpH8に調整する。溶液を酢酸エチルで抽出し、10%塩酸で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:300g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-4-メチル-5-(4-ニトロベンジル)チアゾール(2.0g、収率:16.2%)を得る。

IR (KBr-片): 3200, 3250, 3350, 1630, 1605, 1515, 1350  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 90MHz, ppm): 2.20 (3H, s), 4.10 (2H, s), 7.50 (2H, d, J=9Hz), 8.16 (2H, d, J=9Hz), 8.85 (2H, s)

Mass:  $M^{+1}$  250, M 249, m/e 234, 204, 190, 127

え、これを常圧で2時間水素添加する。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣をエーテルで粉末化し、析出物を濾取し、エーテルで洗浄後、減圧下で乾燥して、2-アミノ-5-(4-アミノベンゾイル)-4-チアゾールカルボン酸(2.10g、収率:90.0%)を得る。

融点: 290-295°C (分解)

IR (KBr-片): 3470, 3370, 2700-2500, 1690-1660, 1600  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm): 5.73 (2H, br s), 6.80 (2H, d, J=10Hz), 6.80 (2H, br s), 7.70 (2H, d, J=10Hz)

Mass: m/e 220, 205, 151, 137, 120

#### 実施例4

クロロメチル-(4-ニトロフェニル)ジケトン(2g)、チオ尿素(1.5g)および酢酸ナトリウム(1.6g)のエタノール(20ml)中混合物を、攪拌下50°Cで4時間加熱する。混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下で乾燥して、固形物を得る。

#### 実施例2

過マンガン酸カリウム(4g)を水(400ml)に溶解し、これに2-アミノ-4-メチル-5-(4-ニトロベンジル)チアゾール(2.3g)を攪拌下80-90°Cで滴下する。混合物を攪拌下2時間還流する。反応混合物を濾過し、濾液を氷冷下希塩酸でpH2.0に調整する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下で乾燥して、2-アミノ-5-(4-ニトロベンゾイル)-4-チアゾールカルボン酸(1.50g、収率:75.0%)を得る。

IR (KBr-片): 3500, 2650, 2550, 1710, 1690, 1605, 1525, 1350  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm): 7.70 (2H, s), 8.25 (2H, d, J=10Hz), 8.43 (2H, d, J=10Hz)

Mass: M 293, m/e 192, 167

#### 実施例3

2-アミノ-5-(4-ニトロベンゾイル)-4-チアゾールカルボン酸(2.6g)と10%パラジウム炭(1g、50%湿潤)をメタノール(50ml)とテトラヒドロフラン(50ml)の混合物に加

これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:100g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-4-(4-ニトロベンゾイル)チアゾール(0.71g、収率:32.4%)を得る。

融点: 194-198°C (分解)

IR (KBr-片): 3300-3450, 1660, 1600, 1520, 1350  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 90MHz, ppm): 7.30 (2H, s), 7.60 (1H, s), 8.15 (2H, d, J=9Hz), 8.30 (2H, d, J=9Hz)

Mass:  $M^{+1}$  250, M 249, m/e 219, 205, 150,

99

#### 実施例5

2-アミノ-4-(4-ニトロベンゾイル)チアゾール(0.7g)と10%パラジウム炭(1g、50%湿潤)を、テトラヒドロフラン(50ml)、メタノール(50ml)および酢酸(5ml)の混合物に



加え、これを常圧で7時間水素添加する。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣を水に溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8.0に調整する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アミノ-4-(4-アミノベンゾイル)チアゾール(0.54g、収率:87.7%)を得る。

融点: 180-184°C (分解)

IR (KBr): 3150, 3350, 3450, 1620,

1595  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 90MHz, ppm): 6.00 (2H, s), 6.55 (2H, d, J=9Hz), 7.10 (2H, s), 7.25 (1H, s), 7.93 (2H, d, J=9Hz)

Mass:  $M^{+1}$  220,  $M$  219,  $m/e$  205, 160, 120

#### 実施例 6

2-アミノ-4-(4-アミノベンゾイル)チアゾール(6g)と塩酸メトキサミン(13g)のメタノール(800ml)中混合物を、室温で16時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加える。溶液を氷冷下10%炭酸水素ナトリウム水

析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アミノ-5-(4-アミノフェニルスルホニル)チアゾール(3.10g、収率:86.6%)を得る。

融点: 218-219°C

IR (KBr): 3400, 3300, 1620, 1595, 1535,

1380  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 90MHz, ppm): 6.07 (2H, s), 6.57 (2H, d, J=9Hz), 7.43 (2H, d, J=9Hz), 7.40 (1H, s), 7.77 (2H, s)

Mass:  $M^{+1}$  256,  $M$  255,  $m/e$  191, 140

#### 実施例 8

2-アセチルアミノ-4-クロロメチルチアゾール(1.9g)、4-ニトロチオフェノール(1.6g)および炭酸カリウム(2.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)中混合物を、攪拌下100°Cで3時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アセチルアミノ-4-(4-ニトロフェニルチオメチル)チアゾール(2.95g、収率:95.5%)を得る。

溶液でpH8.5に調整する。析出物を濾取し、水洗後、エタノールから再結晶して、2-アミノ-4-[(4-アミノフェニル)メトキシミノメチル]チアゾール(4.9g、収率:72.1%)を得る。

融点: 181-183°C

IR (KBr): 3350, 3100, 1605, 1510,

1380  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm): 3.73 (3H, s),

5.29 (2H, s), 6.46 (2H, d, J=9Hz), 6.95

(1H, s), 7.00 (2H, d, J=9Hz)

Mass:  $M^{+1}$  249,  $M$  248,  $m/e$  217, 203

#### 実施例 7

2-アミノ-5-(4-ニトロフェニルスルホニル)チアゾール(4.0g)と塩化アンモニウムをエタノール(80ml)、テトラヒドロフラン(40ml)および水(30ml)の混合物に加え、これに鉄粉(4g)を攪拌下80°Cで滴下する。混合物を攪拌下1.5時間還流する。反応混合物を吸引濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣を水で粉末化し、

融点: 165-166°C

IR (KBr): 3150, 1655, 1595, 1545, 1500,

1335, 1290  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm): 2.17 (3H, s), 4.67

(2H, s), 7.15 (1H, s), 7.60 (2H, d, J=8Hz),

8.17 (2H, d, J=8Hz)

Mass:  $M^{+1}$  310,  $M$  309,  $m/e$  267, 246, 155,

124, 113

#### 実施例 9

2-アセチルアミノ-4-(4-ニトロフェニルチオメチル)チアゾール(11g)と塩化アンモニウム(2g)をテトラヒドロフラン(200ml)、エタノール(200ml)および水(100ml)の混合物に加え、これに鉄粉(17g)を攪拌下80°Cで滴下する。混合物を攪拌下3時間還流する。反応混合物を吸引濾過し、濾液を減圧濃縮後、残渣を水で粉末化する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アセチルアミノ-4-(4-アミノフェニルチオメチル)チアゾール(9.3g、収率:93.6%)を得る。

IR (ヌジス-A) : 3400, 3250, 3150, 1690, 1545,

1370, 1220  $\text{cm}^{-1}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 90MHZ, ppm) : 2.10 (3H, s), 3.90

(2H, s), 5.20 (2H, s), 6.50 (2H, d, J=8Hz),

6.70 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=8Hz), 12.10

(1H, s)

Mass :  $M^{+1}$  280,  $M$  279,  $m/e$  236, 220, 216,

205

**実施例10**

2-アセチルアミノ-4-(4-アミノフェニルチオメチル)チアゾール(9.0g)の酢酸エチル(300ml)溶液に3-クロロ過安息香酸(17g)を攪拌下5°Cで滴下する。混合物を室温で16時間攪拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:300g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮し

IR (ヌジス-A) : 3450, 3350, 1630, 1595, 1530,

1380  $\text{cm}^{-1}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHZ, ppm) : 4.20 (2H, s), 6.03

(2H, s), 6.27 (1H, s), 6.57 (2H, d, J=8Hz),

6.85 (2H, s), 7.33 (2H, d, J=8Hz)

Mass :  $M$  269,  $m/e$  205, 182, 140, 113**実施例12**

4-ニトロチオフェノール(9.3g)、2-アミノ-4-クロロメチルチアゾール塩酸塩(11g)および炭酸カリウム(20g)のN,N-ジメチルホルムアミド(200ml)中混合物を、攪拌下85-90°Cで5時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アミノ-4-(4-ニトロフェニルチオメチル)チアゾール(15.80g、収率:98.6%)を得る。

IR (ヌジス-A) : 3400, 3100, 1630, 1530,

1340  $\text{cm}^{-1}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHZ, ppm) : 4.23 (2H, s), 6.60

(1H, s), 7.03 (2H, s), 7.63 (2H, d, J=9Hz),

て、2-アセチルアミノ-4-(4-アミノフェニルチオメチル)チアゾール(4.85g、収率:48.3%)を得る。

融点 : 135-137°C

IR (ヌジス-A) : 3450, 3350, 3200, 1680, 1635,

1595, 1550, 1300  $\text{cm}^{-1}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHZ, ppm) : 2.17 (3H, s), 4.50

(2H, s), 6.17 (2H, s), 6.63 (2H, d, J=8Hz),

6.90 (1H, s), 7.35 (2H, d, J=8Hz)

**実施例11**

2-アセチルアミノ-4-(4-アミノフェニルチオメチル)チアゾール(4.8g)を酢酸(35ml)と6N塩酸(10ml)の混合物に溶解し、この溶液を攪拌下2.5時間還流する。反応混合物を氷水中に注ぎ、溶液を攪拌下10%炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8.0に調整する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アミノ-4-(4-アミノフェニルチオメチル)チアゾール(2.50g、収率:60.2%)を得る。

融点 : 203-206°C(分解)

8.20 (2H, d, J=9Hz)

Mass :  $M^{+1}$  268,  $M$  267,  $m/e$  237, 177, 113**実施例13**

2-アミノ-4-(4-ニトロフェニルチオメチル)チアゾール(15g)と塩化アンモニウム(2g)をテトラヒドロフラン(100ml)、エタノール(150ml)および水の混合物に加え、これに鉄粉(15g)を攪拌下80°Cで滴下する。混合物を攪拌下2時間還流する。反応混合物を吸引濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物(1:1)で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルムで粉末化する。析出物を濾取し、エーテルで洗浄後、減圧下に乾燥して、2-アミノ-4-(4-アミノフェニルチオメチル)チアゾール(10.50g、収率:73.0%)を得る。

融点 : 130-132°C

IR (ヌジス-A) : 3425, 3350, 1630, 1605, 1595,

1535, 1495, 1440, 1380, 1340,

1280  $\text{cm}^{-1}$ 

NMR (DMSO- $d_6$ , 90MHz, ppm) : 3.70 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.10 (1H, s), 6.45 (2H, d, J=9Hz), 6.83 (2H, s), 7.00 (2H, d, J=9Hz)

Mass :  $M^{+1}$  238, M 237, m/e 204, 124, 113

**実施例14**

2-アミノ-4-(4-アミノフェニルチオメチル)チアゾール(5.1g)をジクロロメタン(200ml)とN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)の混合物に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸(4.9g)のジクロロメタン(100ml)溶液を攪拌下5℃で滴下する。混合物を5℃で1.5時間攪拌する。析出物を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、減圧下に乾燥して固形物を得る。これをエタノールから再結晶して、2-アミノ-4-(4-アミノフェニルスルフィニルメチル)チアゾール(4.70g、収率：86.3%)を得る。

IR (KBr) : 3350-3100, 1620, 1600, 1500,

1380, 1300  $\text{cm}^{-1}$ 

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm) : 3.87 (2H, s), 6.27

Mass : M 269, m/e 220, 205

**実施例16**

2-アセチルアミノ-5-クロロチアゾール(5g)、4-ニトロチオフェノール(4.83g)および炭酸カリウム(7.8g)のN,N-ジメチルホルムアミド(100ml)中混合物を、攪拌下120℃で3時間加熱する。反応混合物を氷水に注ぐ。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ；メルク：200g)カラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(3：1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アセチルアミノ-5-(4-ニトロフェニルチオ)チアゾール(3.74g、収率：50.2%)を得る。

融点：250-255℃(分解)

IR (KBr) : 3150, 1695, 1595, 1550, 1505,

1340, 1300, 1230  $\text{cm}^{-1}$ 

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm) : 2.23 (3H, s), 7.40 (2H, d, J=8Hz), 7.90 (1H, s), 8.23 (2H, d,

(2H, s), 6.67 (2H, d, J=9Hz), 7.00 (2H, s),

7.30 (2H, d, J=9Hz), 7.67 (1H, s)

Mass :  $M^{+1}$  254, M 253, m/e 237, 205, 156,

139

**実施例15**

2-アミノ-4-(4-アミノフェニルスルフィニルメチル)チアゾール(2.8g)のN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)溶液に3-クロロ過安息香酸(2.6g)を攪拌下5℃で滴下する。混合物を室温で2時間攪拌し、溶液を氷水に注ぐ。析出物を濾取し、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄後、減圧下に乾燥して、2-アミノ-4-(4-アミノフェニルスルホニルメチル)チアゾール(2.85g、収率：95.6%)を得る。

融点：204-208℃(分解)

IR (KBr) : 3375, 3275, 3150, 1615, 1595,

1295, 1140  $\text{cm}^{-1}$ 

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm) : 4.30 (2H, s), 6.10

(2H, s), 6.30 (1H, s), 6.67 (2H, d, J=8Hz),

6.95 (2H, s), 7.43 (2H, d, J=8Hz)

J=8Hz), 12.43 (1H, br s)

Mass :  $M^{+1}$  296, M 295, m/e 265, 253, 223,

181, 166

**実施例17**

2-アセチルアミノ-5-(4-ニトロフェニルチオ)チアゾール(2.8g)と塩化アンモニウム(0.3g)をエタノール(60ml)、水(30ml)およびテトラヒドロフラン(20ml)の混合物に加え、これに鉄粉(3g)を攪拌下80℃で滴下する。混合物を攪拌下2.5時間還流する。反応混合物を吸引濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣を水で粉末化して析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アセチルアミノ-5-(4-アミノフェニルチオ)チアゾール(2.0g、収率：79.5%)を得る。

融点：255-257℃(分解)

IR (KBr) : 3450, 3375, 1680, 1620, 1595,

1380, 1300  $\text{cm}^{-1}$ 

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm) : 2.17 (3H, s), 5.40

(2H, s), 6.60 (2H, d, J=9Hz), 7.20 (2H, d,

J=9Hz), 7.58 (1H.s), 12.15 (1H.s)

Mass:  $M^{+1}$  266,  $M$  265,  $m/e$  223, 191, 181**実施例18**

2-アセチルアミノ-5-(4-アミノフェニルチオ)チアゾール(2.5g)を酢酸(20ml)と6N塩酸(5ml)の混合物に溶解し、これを攪拌下4時間還流する。反応混合物を氷水に注ぎ、溶液を氷冷攪拌下1N水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アミノ-5-(4-アミノフェニルチオ)チアゾール(1.70g、収率: 81.5%)を得る。

IR (ヌジ=K): 3400, 3300, 3150, 1630, 1600, 1515, 1380  $cm^{-1}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm): 5.27 (2H.s), 6.60 (2H.d, J=9Hz), 7.10 (2H.d, J=9Hz), 7.17 (1H.s), 7.27 (2H.s)Mass:  $M^{+1}$  224,  $M$  223,  $m/e$  191, 164, 136, 125**実施例20**

2-アセチルアミノ-5-(4-アミノフェニルチオ)チアゾール(6.6g)をジクロロメタン(300ml)とN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)の混合物に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸(5.9g)のジクロロメタン(100ml)溶液を攪拌下5°Cで滴下する。混合物を5°Cで2時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を10%炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぐ。溶液をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物(1:1)で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して、2-アセチルアミノ-5-(4-アミノフェニルスルフィニル)チアゾール(5.0g、収率: 71.1%)を得る。

融点: 194-196°C (分解)

IR (ヌジ=K): 3350, 3175, 1710, 1630, 1595, 1550, 1380, 1300, 1230  $cm^{-1}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm): 2.17 (3H.s), 5.80 (2H.br s), 6.70 (2H.d, J=9Hz), 7.37 (2H.d, J=9Hz), 7.9 (1H.s)**実施例19**

2-アミノ-5-(4-アミノフェニルチオ)チアゾール(4.0g)をクロロホルム(140ml)とN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)の混合物に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸(4.65g)のクロロホルム(50ml)溶液を攪拌下5°Cで滴下する。混合物を5°Cで4時間攪拌する。析出物を濾取し、10%炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄する。固形物を減圧下に乾燥して、2-アミノ-5-(4-アミノフェニルスルフィニル)チアゾール(3.75g、収率: 87.5%)を得る。

融点: 173-175°C

IR (ヌジ=K): 3500, 3350, 3225, 1640, 1595, 1525, 1380, 1320, 1225  $cm^{-1}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 90MHz, ppm): 5.67 (2H.s), 6.97 (2H.d, J=9Hz), 7.23 (2H.d, J=9Hz), 7.50 (1H.s), 7.62 (2H.s)Mass:  $M^{+1}$  240,  $M$  239,  $m/e$  223, 191, 147, 140Mass:  $M^{+1}$  282,  $M$  281,  $m/e$  265, 234, 222, 191**実施例21**

2-アセチルアミノ-5-(4-アミノフェニルスルフィニル)チアゾール(5.0g)を6N塩酸(10ml)と酢酸(35ml)の混合物に加え、これを攪拌下3.5時間還流する。反応混合物を水で希釈し、氷冷下炭酸ナトリウム水溶液でpH8に調整する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アミノ-5-(4-アミノフェニルスルフィニル)チアゾール(4.5g、収率: 100%)を得る。

融点: 205-208°C (分解)

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm): 5.27 (2H.s), 6.55 (2H.d, J=8Hz), 6.67 (2H.d, J=8Hz), 7.17 (1H.s), 7.42 (2H.s)Mass:  $m/e$  223, 191, 124, 99**実施例22**

2-アセチルアミノ-5-クロロチアゾール(5.3g)、4-メルカプトピリジン(3.4g)お

よび炭酸カリウムのN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)中混合物を、攪拌下120°Cで2.5時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アセチルアミノ-5-(4-ピリジルチオ)チアゾール(6.3g、収率:83.7%)を得る。

IR (KBr): 3150, 1680, 1580, 1300  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (DMSO- $d_6$ , 90MHz, ppm): 2.23 (3H, s), 7.10 (2H, d, J=6Hz), 7.80 (1H, s), 8.40 (2H, d, J=6Hz), 11.90 (1H, br s)

(以下余白)

#### 実施例23

2-アセチルアミノ-5-(4-ピリジルチオ)チアゾール(4.7g)、酢酸(35ml)および6N塩酸(10ml)の混合物を、攪拌下2時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を水冷下に炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8.5に調整する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アミノ-5-(4-ピリジルチオ)チアゾール(2.7g、収率:69.5%)を得る。

融点: 180-185°C (分解)

IR (KBr): 3270, 3150, 1630, 1580, 1380  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 90MHz, ppm): 7.13 (2H, d, J=6Hz), 7.30 (1H, s), 7.60 (2H, s), 8.40 (2H, d, J=6Hz)

Mass:  $M^{+1}$  210,  $M$  209,  $m/e$  188, 150, 131.

99

#### 実施例24

2-アミノ-5-(4-ピリジルチオ)チア

Mass:  $M$  225,  $m/e$  209, 177, 147, 131

#### 実施例25

2-アセチルアミノ-5-(4-ニトロフェニルチオ)チアゾール(4.0g)を酢酸(30ml)と6N塩酸(9ml)の混合物に加え、これを攪拌下3時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8.5に調整する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アミノ-5-(4-ニトロフェニルチオ)チアゾール(2.6g、収率:76.5%)を得る。

融点: 162-164°C

IR (KBr): 3420, 3270, 1680, 1595, 1580, 1530, 1335, 1215  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm): 7.30 (2H, d, J=8Hz), 7.40 (1H, s), 7.50 (2H, s), 8.20 (2H, d, J=8Hz)

Mass:  $M^{+1}$  254,  $M$  253,  $m/e$  223, 191, 164, 149, 121, 99

ゾール(4.0g)をクロロホルム(300ml)とN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)の混合物に加え、これに3-クロロ過安息香酸(4.5g)のクロロホルム(100ml)溶液を、攪拌下5°Cで滴下する。混合物を水冷下5°Cで26時間攪拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク;250g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-5-(4-ピリジルスルフィニル)チアゾール(2.5g、収率:58.1%)を得る。

融点: 193-195°C

IR (KBr): 3350, 3250, 1610, 1575, 1525, 1280, 1220  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm): 7.62 (2H, d, J=6Hz), 7.87 (1H, s), 7.97 (2H, s), 8.80 (2H, d, J=6Hz)

**実施例26**

2-アミノ-5-(4-ニトロフェニルチオ)チアゾール(2.6g)とピリジン(1g)のN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)中混合物に、プロピオニルクロリド(1.1g)を氷冷攪拌下5℃で滴下する。混合物を5℃で3.5時間攪拌する。反応混合物を氷水に注ぎ、混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8に調整する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-プロピオニルアミノ-5-(4-ニトロフェニルチオ)チアゾール(2.5g、収率：78.7%)を得る。

融点：227-229℃(分解)

IR (KBr)：3150, 1710, 1595, 1580, 1555,

1505, 1340, 1180  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm)：1.20 (3H, t,

J=8Hz), 2.6 (2H, q, J=8Hz), 7.45 (2H, d,

J=8Hz), 7.92 (1H, s), 8.23 (2H, d, J=8Hz)

Mass：M<sup>+</sup> 310, M 309, m/e 280, 252, 222

**実施例27**

2-プロピオニルアミノ-5-(4-ニトロ

および炭酸カリウム(6.2g)のN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)中混合物を、攪拌下130℃で3.5時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アセチルアミノ-5-(2-ピリジルチオ)チアゾール(5.70g、収率：76.0%)を得る。

融点：185-188℃(分解)

IR (KBr)：3150, 1695, 1575, 1300, 1280,

1230  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm)：2.20 (3H, s), 7.00

-7.40 (2H, m), 7.70-7.90 (2H, m), 8.50

(1H, m), 12.40 (1H, s)

Mass：M<sup>+</sup> 252, M 251, m/e 209, 176, 167

**実施例29**

2-アセチルアミノ-5-(2-ピリジルチオ)チアゾール(5.0g)を酢酸(50ml)と6N塩酸(10ml)の混合物に加え、これを攪拌下2時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で

フェニルチオ)チアゾール(3g)と塩化アンモニウム(1g)をエタノール(100ml)、水(30ml)およびテトラヒドロフラン(70ml)の混合物に加え、これに鉄粉を攪拌下80℃で滴下する。混合物を攪拌下2時間還流する。反応混合物を吸引濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣を水で粉末化して析出物を濾取し、水洗して固形物を得る。これをエタノールから再結晶して、2-プロピオニルアミノ-5-(4-アミノフェニルチオ)チアゾール(2.6g、収率：96.3%)を得る。

融点：185-187℃

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm)：1.30 (3H, t,

J=7Hz), 2.50 (2H, q, J=7Hz), 5.50 (2H,

br s), 6.60 (2H, d, J=8Hz), 7.23 (2H, d,

J=8Hz), 7.60 (1H, s)

Mass：M<sup>+</sup> 280, M 279, m/e 264, 250, 222,

205

**実施例28**

2-アセチルアミノ-5-クロロチアゾール(5.3g)、2-メルカプトピリジン(3.5g)お

pH8.5に調整し、次いで混合物を酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をエタノール中塩酸溶液で粉末化する。析出物を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄後、減圧下で乾燥して、2-アミノ-5-(2-ピリジルチオ)チアゾール二塩酸塩(4.60g、収率：85.8%)を得る。

融点：220-225℃(分解)

IR (KBr)：2550-2300, 1620, 1595  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm)：7.20-7.60 (2H, m),

7.70-8.00 (4H, m), 8.55 (1H, m), 10.50

(3H, br s)

Mass：m/e 209, 187, 167, 123

**実施例30**

2-アミノ-5-(2-ピリジルチオ)チアゾール二塩酸塩(4.0g)のクロロホルム(100ml)溶液に、3-クロロ過安息香酸(5.0g)のクロロホルム(100ml)溶液を、攪拌下5℃で滴下する。混合物を5℃で1.5時間攪拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マ

グネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク;100g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノール(10:1)の混合溶媒で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-5-(2-ピリジルスルフィニル)チアゾール(3.4g、収率:78.9%)を得る。

融点: 200-202°C(分解)

IR (KBr): 3300, 3150, 1630, 1575, 1270, 1225  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 90MHz, ppm): 7.40-7.60 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.73 (2H, s), 7.90-8.20 (2H, m), 8.60 (1H, m)

Mass: M 225, m/e 209, 147, 115

#### 実施例31

2-アミノ-5-(2-ピリジルチオ)チアゾール(5.7g)のクロロホルム(450ml)溶液に、3-クロロ通安息香酸(15g)のクロロホルム(100ml)溶液を、攪拌下5°Cで滴下する。混

凝取り、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アセトアミド-5-(2-ピリミジニルチオ)チアゾール(12.30g、収率:60.2%)を得る。

融点: 225°C(分解)

IR (KBr): 3170, 1645, 1555, 1310  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm): 2.20 (3H, s), 7.33 (1H, t, J=4Hz), 7.70 (1H, s), 8.68 (2H, d, J=4Hz), 12.33 (1H, br s)

Mass: M<sup>+</sup> 254, M<sup>+</sup> 253, M 252, m/e 210, 168

#### 実施例33

実施例40と同様にして、2-アセトアミド-5-(2-ピリミジニルチオ)チアゾールから、2-アミノ-5-(2-ピリミジニルチオ)チアゾール(2.02g、収率:22.0%)を得る。

融点: 175-177°C

IR (KBr): 3270, 3100, 1655, 1565, 1555, 1540  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm): 7.13-7.57 (4H, m), 8.40-8.77 (2H, m)

合物を室温で16時間攪拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して、2-アミノ-5-(2-ピリジルスルホニル)チアゾール(2.2g、収率:33%)を得る。

融点: 178-182°C(分解)

IR (KBr): 3375, 3300, 3150, 1645, 1610, 1525, 1320, 1220  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm): 7.55-7.80 (2H, m),

8.00-8.30 (4H, m), 8.77 (1H, m)

Mass: M<sup>+</sup> 242, M 241, m/e 177, 156, 135

#### 実施例32

2-アセトアミド-5-クロロチアゾール(14.3g)、2-メルカプトピリミジン(10g)および無水炭酸カリウム(22.4g)のN,N-ジメチルホルムアミド(280ml)中混合物を、150°Cで1時間攪拌する。反応混合物を氷冷攪拌下水に注ぐ。混合物を酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥する。有機層を減圧濃縮して固形物を得る。これを水で粉末化して析出物を

Mass: M<sup>+</sup> 212, M<sup>+</sup> 211, M 210, m/e 168, 124

#### 実施例34

2-アセチルアミノ-5-クロロチアゾール(5.3g)、1-メチル-2-メルカプトイミダゾール(3.6g)および炭酸カリウム(6.2g)のN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)中混合物を、攪拌下130°Cで5.5時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アセチルアミノ-5-(1-メチルイミダゾール-2-イルチオ)チアゾール(6.95g、収率:91.2%)を得る。

融点: 155-160°C(分解)

IR (KBr): 3400, 1690, 1565, 1300  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 90MHz, ppm): 2.10 (3H, s), 3.70 (3H, s), 6.90 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.60 (1H, s)

Mass: M<sup>+</sup> 255, M 254, m/e 212, 179, 170,

114

**実施例35**

2-アセチルアミノ-5-(1-メチルイミダゾール-2-イルチオ)チアゾール(7.0g)を酢酸(100ml)と6N塩酸(20ml)の混合物に溶解し、これを攪拌下3.5時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8に調整する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アミノ-5-(1-メチルイミダゾール-2-イルチオ)チアゾール(4.9g、収率：83.9%)を得る。

融点：180-190°C(分解)

IR (KBr)：3300, 3150, 1620, 1530, 1280,  
1220  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm)：3.77 (3H, s), 7.03  
(1H, s), 7.25 (1H, s), 7.37 (1H, s)

Mass： $M^{+1}$  213,  $M$  212,  $m/e$  179, 170, 126,  
114

**実施例36**

2-アセトアミド-5-(4-アミノフェニルチオ)チアゾール(3.2g)のピリジン(64ml)

**実施例37**

実施例40と同様にして、2-アセトアミド-5-(4-メタンスルホニルアミノフェニルチオ)チアゾールから、2-アミノ-5-(4-メタンスルホニルアミノフェニルチオ)チアゾール(2.28g、収率：64.9%)を得る。

融点：185-187°C

IR (KBr)：3430, 3260, 1610, 1510,  
1320  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm)：3.00 (3H, s),  
7.20-7.37 (5H, m), 7.47 (2H, br s), 9.76  
(1H, br s)

Mass： $M^{+1}$  302,  $M$  301,  $m/e$  222, 190

**実施例38**

2-アミノ-5-(4-ピリジルチオ)チアゾール(2.5g)とピリジン(3g)のN,N-ジメチルホルムアミド(25ml)中混合物に、4-フルオロベンゾイルクロリド(2.7g)を氷冷攪拌下5°Cで滴下する。混合物を氷冷下5°Cで4時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で

溶液に、メタンスルホニルクロリド(1.52g)を攪拌下5°Cで加える。反応混合物を5°Cで3時間攪拌し、減圧濃縮して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル、70-230メッシュ：メルク：200g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(50：1)、次いでクロロホルムとメタノールの混合溶媒(20：1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧乾燥して、2-アセトアミド-5-(4-メタンスルホニルアミノフェニルチオ)チアゾール(4.0g、収率：96.6%)を得る。

融点：236-239°C

IR (KBr)：3250, 3150, 1695, 1565, 1495,  
1330  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm)：2.16 (3H, s), 3.30  
(3H, s), 7.20-7.30 (5H, m), 7.73 (1H, s),  
8.10 (1H, s)

Mass： $M$  343,  $m/e$  342, 301, 264, 222

粉末化する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下で乾燥して、2-(4-フルオロベンゾイルアミノ)-5-(4-ピリジルチオ)チアゾール(2.5g、収率：63.1%)を得る。

融点：220-225°C(分解)

IR (KBr)：3150, 1670, 1605, 1587, 1550,  
1295, 1230  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm)：7.10-7.67 (4H, m),  
7.95 (1H, s), 8.10-8.60 (4H, m), 12.85  
(1H, s)

Mass： $M^{+1}$  332,  $M$  331,  $m/e$  209, 123, 95

**実施例39**

2,4-ジフルオロチオフェノールのカリウム塩(20g)、2-アセトアミド-5-クロロチアゾール(21g)および無水炭酸カリウム(29.8g)のN,N-ジメチルホルムアミド(400ml)中混合物を、130°Cで7時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮する。残渣を水で粉末化して析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル、70-230メッシュ



；メルク：750g）カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒（50：1）で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧乾固して、2-アセトアミド-5-（2,4-ジフルオロフェニルチオ）チアゾール（11.91g、収率：38.5%）を得る。

融点：156-170°C（分解）

IR（ $\nu_{\text{max}}$ -A）：3160, 3060, 1695, 1585, 1560, 1295  $\text{cm}^{-1}$

NMR（DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm）：2.20（3H, s）, 6.90-7.90（4H, m）, 12.27（1H, br s）

Mass：M 286, m/e 270, 243

#### 実施例40

2-アセトアミド-5-（2,4-ジフルオロフェニルチオ）チアゾール（14.8g）をエタノール（150ml）と濃塩酸（15ml）の混合物に加え、これを攪拌下1.5時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を水冷攪拌下水酸化ナトリウム水溶液でpH12に調整する。混合物を酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸マグネ

IR（ $\nu_{\text{max}}$ -A）：3300, 3100, 1635, 1605, 1600  $\text{cm}^{-1}$

NMR（DMSO- $d_6$ , 90MHz, ppm）：7.23-8.00（6H, m）  
Mass：M 260, m/e 244, 212

#### 実施例42

4-クロロメチル-2-ホルミルアミノチアゾール（1.86g）、4-メルカプトピリジン（1.23g）および炭酸カリウム（1.8g）のN,N-ジメチルホルムアミド（20ml）中混合物を、攪拌下100°Cで2時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-ホルミルアミノ-4-（4-ピリジルチオメチル）チアゾール（1.7g、収率：68.0%）を得る。

融点：182-184°C

IR（ $\nu_{\text{max}}$ -A）：1675, 1650, 1585, 1560, 1270  $\text{cm}^{-1}$

NMR（DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm）：4.30（2H, s）, 7.15（1H, s）, 7.33（2H, d, J=6Hz）, 8.33（2H, d, J=6Hz）, 8.45（1H, s）

シウムで乾燥する。有機層を減圧濃縮して固形物を得る。これをシリカゲル（シリカゲル、230-400メッシュ、半井：300g）カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒（100：1）で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧乾固して、2-アミノ-5-（2,4-ジフルオロフェニルチオ）チアゾール（6.26g、収率：49.6%）を得る。

融点：116-117°C

IR（ $\nu_{\text{max}}$ -A）：3410, 3090, 1625, 1600, 1515  $\text{cm}^{-1}$

NMR（DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm）：7.07-7.76（6H, m）

Mass：M<sup>+</sup> 246, M 244, m/e 157

#### 実施例41

実施例30と同様にして、2-アミノ-5-（2,4-ジフルオロフェニルチオ）チアゾールから、2-アミノ-5-（2,4-ジフルオロフェニルチオ）チアゾール（2.37g、収率：65.4%）を得る。

融点：171-172°C

Mass：M<sup>+</sup> 252, M 251, m/e 223, 155, 141, 113

#### 実施例43

2-ホルミルアミノ-4-（4-ピリジルチオメチル）チアゾール（1.6g）とN-クロロスクシンイミド（1.5g）の酢酸（25ml）中混合物を、攪拌下40-50°Cで5時間加熱し、次いで室温で16時間静置する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で粉末化する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、5-クロロ-2-ホルミルアミノ-4-（4-ピリジルチオメチル）チアゾール（0.85g、収率：46.8%）を得る。

融点：200-203°C（分解）

IR（ $\nu_{\text{max}}$ -A）：1680, 1665, 1587, 1300  $\text{cm}^{-1}$

NMR（DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm）：4.37（2H, s）, 7.40（2H, d, J=6Hz）, 7.47（2H, d, J=6Hz）, 8.53（1H, s）, 12.50（1H, s）

Mass：M<sup>+</sup> 288, M<sup>+</sup> 287, M<sup>+</sup> 286, M 285, m/e 256, 250, 175, 147

**実施例44**

5-クロロ-2-ホルミルアミノ-4-(4-ビリジルチオメチル)チアゾール(4.9g)をエタノール(25ml)、テトラヒドロフラン(20ml)および濃塩酸(7ml)の混合物に溶解し、これを室温で4時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液を用いてpH8に調整する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アミノ-5-クロロ-4-(4-ビリジルチオメチル)チアゾール(0.26g、収率：56.6%)を得る。

IR (KBr) : 3350, 3250, 1685, 1530  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm) : 4.13 (2H, s), 7.33 (2H, d, J=6Hz), 7.43 (2H, s), 8.50 (2H, d, J=6Hz)

Mass :  $M^{+2}$  259,  $M^{+1}$  258, M 257, m/e 220, 147, 111

**実施例45**

4-クロロメチル-2-ホルミルアミノチア

合物に加え、これに鉄粉を攪拌下80°Cで滴下する。混合物を攪拌下2時間還流する。反応混合物を吸引濾過し、残渣を水で粉末化する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-ホルミルアミノ-4-(4-アミノフェニルチオメチル)チアゾール(1.6g、収率：81%)を得る。

融点 : 180-182°C  
 IR (KBr) : 3350, 3300, 1680, 1625, 1600, 1325, 1290  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm) : 4.00 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.57 (2H, d, J=8Hz), 6.83 (1H, s), 7.10 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (1H, s)  
 Mass :  $M^{+1}$  266, M 265, m/e 237, 205, 141, 124

**実施例47**

無水酢酸(1.84g)とギ酸(0.9g)の混合物を、攪拌下50°Cで0.5時間加熱する。溶液を室温まで冷却し、これに2-ホルミルアミノ-4-(4-アミノフェニルチオメチル)チアゾール(1.6g)を加える。混合物を室温で6.5時間攪拌

ゾール(1.76g)、4-ニトロチオフェノール(1.7g)および炭酸カリウム(1.8g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)中混合物を、攪拌下100°Cで加熱する。反応混合物を氷水に注ぎ、5°Cで1時間攪拌する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-ホルミルアミノ-4-(4-ニトロフェニルチオメチル)チアゾール(2.3g、収率：78%)を得る。

融点 : 158-160°C  
 IR (KBr) : 3500, 1680, 1595, 1550, 1330  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm) : 4.40 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.56 (2H, d, J=8Hz), 8.10 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (1H, s)  
 Mass : M 295, m/e 265, 141, 113

**実施例46**

2-ホルミルアミノ-4-(4-ニトロフェニルチオメチル)チアゾール(2.2g)と塩化アンモニウム(0.5g)をテトラヒドロフラン(30ml)、エタノール(50ml)および水(10ml)の混

後、氷水に注ぐ。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-ホルミルアミノ-4-(4-ホルミルアミノフェニルチオメチル)チアゾール(1.7g、収率：96.7%)を得る。

融点 : 195-197°C (分解)  
 IR (KBr) : 3150, 1680, 1660, 1595, 1525, 1310, 1290  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm) : 4.30 (2H, s), 7.10 (1H, s), 7.47 (2H, d, J=8Hz), 7.73 (2H, d, J=8Hz), 8.40 (1H, s), 8.60 (1H, s), 10.33 (1H, s), 12.20 (1H, s)  
 Mass :  $M^{+1}$  294, M 293, m/e 265, 153, 141, 113

**実施例48**

2-ホルミルアミノ-4-(4-ホルミルアミノフェニルチオメチル)チアゾール(2.9g)の酢酸(30ml)溶液にN-クロロスクシンイミドを攪拌下50°Cで滴下する。混合物を攪拌下50°Cで加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。混合物を酢酸エチルとテトラヒドロ

ランの混合物(1:1)で抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:150g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、5-クロロ-2-ホルミルアミノ-4-(4-ホルミルアミノフェニルチオメチル)チアゾール(2.0g、収率:61.2%)を得る。

融点: 130-150°C(分解)

IR (KBr): 3350, 3200, 1710, 1690-1640, 1590  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 90MHz, ppm): 4.80 (2H, s), 7.25 (2H, d, J=8Hz), 7.56 (2H, d, J=8Hz), 8.25 (1H, s), 8.50 (1H, s), 10.23 (1H, s), 12.57 (1H, s)

Mass: M 327, m/e 298, 292, 263, 234, 204

#### 実施例49

5-クロロ-2-ホルミルアミノ-4-(4-

d, J=8Hz), 7.25 (2H, br s)

Mass: M 271, m/e 267, 236, 221, 204, 124

#### 実施例50

2-アセチルアミノ-5-クロロ-4-ヒドロキシメチルチアゾール(1g)、4-メルカプトピリジン(0.6g)および炭酸カリウム(1g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)中混合物を、攪拌下110°Cで8時間加熱する。反応混合物を氷水に注ぎ、吸引濾過する。濾液を酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合物(1:1)で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:75g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アセチルアミノ-4-ヒドロキシメチル-5-(4-ピリジルチオ)チアゾール(0.90g、収率:64.3%)を得る。

融点: 220-222°C(分解)

ホルミルアミノフェニルチオメチル)チアゾール(3.5g)を濃塩酸(9ml)、メタノール(30ml)およびテトラヒドロフラン(30ml)の混合物に溶解し、室温で4時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を氷冷攪拌下炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8に調整する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:150g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-4-(4-アミノフェニルチオメチル)-5-クロロチアゾール(2.3g、収率:79.3%)を得る。

融点: 158-163°C(分解)

IR (KBr): 3325, 3200, 3150, 1620, 1595, 1495, 1325, 1290  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm): 4.33 (2H, s), 5.50 (2H, br s), 6.60 (2H, d, J=8Hz), 7.10 (2H,

NMR (DMSO- $d_6$ , 90MHz, ppm): 2.16 (3H, s), 4.40 (2H, d, J=8Hz), 5.13 (1H, t, J=6Hz), 7.05 (2H, d, J=6Hz), 8.30 (2H, d, J=6Hz), 12.43 (1H, s)

Mass: M<sup>+</sup> 282, M 281, m/e 239, 220, 205, 188

#### 実施例51

2-アセチルアミノ-4-ヒドロキシメチル-5-(4-ピリジルチオ)チアゾール(3.0g)を濃塩酸(8ml)とエタノール(100ml)の混合物に加え、これを攪拌下2.5時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をアセトンで粉末化する。析出物を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄後、エタノールとイソプロピルエーテルの混合物から再結晶して、2-アミノ-4-ヒドロキシメチル-5-(4-ピリジルチオ)チアゾール二塩酸塩(2.5g、収率:75.3%)を得る。

融点: 231-237°C(分解)

IR (KBr): 3350, 2300, 1610, 1580  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 90MHz, ppm) : 4.30-4.55 (3H, m),  
7.80 (2H, d, J=6Hz), 8.65 (2H, d, J=6Hz),  
8.83 (4H, br s)  
Mass : M 239, m/e 222, 210, 188

**実施例52**

実施例31と同様にして、2-アミノ-5-(4-ピリジルチオ)チアゾールから、2-アミノ-5-(4-ピリジルスルホニル)チアゾール(0.73g、収率：17.1%)を得る。

融点：217°C(分解)

IR (KBr) : 3260, 3100, 1620, 1580,  
1525  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 90MHz, ppm) : 7.73-7.86 (3H, m),  
8.20 (2H, br s), 8.55 (2H, d, J=6Hz)  
Mass :  $M^{+2}$  243,  $M^{+1}$  242, M 241, m/e 209,  
195

**実施例53**

2-アミノ-5-(4-アミノフェニルチオ)チアゾール(4.0g)を酢酸(40ml)と無水酢酸(2.2g)の混合物に加え、これを室温で4時間

攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で粉末化する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ；メルク：150g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10：1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-5-(4-アセチルアミノフェニルチオ)チアゾール(2.1g、収率：44.2%)を得る。

融点：240-245°C(分解)

IR (KBr) : 3400, 3325, 3200, 1660, 1605,  
1595, 1320  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm) : 2.10 (3H, s), 7.26  
(2H, d, J=8Hz), 7.30 (1H, s), 7.50 (2H, s),  
7.67 (2H, d, J=8Hz), 10.03 (1H, s)  
Mass :  $M^{+1}$  266, M 265, m/e 223, 207, 190

**実施例54**

2-アミノ-5-(4-メタンスルホニルアミノフェニルチオ)チアゾール(2.0g)のクロロホルム(100ml)中混合物に、3-クロロ過安息香酸(1.6g)のクロロホルム(50ml)溶液を氷冷攪拌下5°Cで滴下する。混合物を5°Cで2.5時間攪拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、析出物を濾取する。固形物を炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、減圧下で乾燥して、2-アミノ-5-(4-メタンスルホニルアミノフェニルスルフィニル)チアゾール(1.95g、収率：92.6%)を得る。

融点：201-203°C(分解)

IR (KBr) : 3320, 3250, 3100, 1615, 1515,  
1325, 1220, 1150  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm) : 3.17 (3H, s), 7.43  
(2H, d, J=8Hz), 7.67 (2H, d, J=8Hz), 7.73  
(1H, s), 7.83 (2H, s), 10.23 (1H, s)  
Mass : m/e 301, 222, 190, 146, 124, 100

**実施例55**

2-アセチルアミノ-5-クロロチアゾール(1.76g)、4-ヒドロキシチオフェノール(1.3g)および炭酸カリウム(2g)のN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)中混合物を、攪拌下120°Cで2.5時間加熱する。反応混合物を氷水に注ぐ。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アセチルアミノ-5-(4-ヒドロキシフェニルチオ)チアゾール(1.5g、収率：56.6%)を得る。

融点：265-267°C

IR (KBr) : 3300, 3200, 1675, 1600, 1570,  
1305, 1260  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm) : 2.14 (3H, s),  
6.75 (2H, d, J=9Hz), 7.20 (2H, d, J=9Hz),  
7.63 (1H, s), 9.69 (1H, s), 12.28 (1H, s)  
Mass :  $M^{+1}$  267, M 266, m/e 224, 191, 182,  
165, 137

**実施例56**

2-アセチルアミノ-5-(4-ヒドロキシフェニルチオ)チアゾール(1.5g)をエタノール(40ml)と6N塩酸(6ml)の混合物に加え、これを攪拌下4.5時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を氷冷下水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整する。析出物を濾取し、エタノールと水の混合物(3:1)から再結晶して、2-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニルチオ)チアゾール(1.05g、収率:84.0%)を得る。

融点: 187-188°C

IR (KBr): 3450, 3350, 3200, 1625, 1600, 1500, 1320, 1245  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 6.74 (2H, d, J=9Hz), 7.08 (2H, d, J=9Hz), 7.13 (1H, s), 7.34 (2H, s), 9.58 (1H, s)

Mass:  $M^{+1}$  225,  $M$  224, m/e 192, 182, 165,

137

ニルチオ)チアゾール(1.7g)をエタノール(40ml)と6N塩酸(6ml)の混合物に加え、これを攪拌下4時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を冷却下水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整する。析出物を濾取し、水洗後、エタノールから再結晶して、2-アミノ-5-(4-メトキシフェニルチオ)チアゾール(1.25g、収率:86.8%)を得る。

融点: 119-120°C

IR (KBr): 3400, 3275, 3100, 1635, 1595, 1520, 1460, 1240  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 3.73 (3H, s), 6.91 (2H, d, J=9Hz), 7.17 (1H, s), 7.21 (2H, d, J=9Hz), 7.39 (2H, s)

Mass:  $M^{+1}$  239,  $M$  238, m/e 206, 196, 151

**実施例59**

2-アセチルアミノ-5-クロロチアゾール(1.76g)、5-メルカプト-2-メチル-1,3,4-チアジアゾール(1.3g)および炭酸カリウム(2.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド

**実施例57**

2-アセチルアミノ-5-クロロチアゾール(1.76g)、4-メトキシフェノール(1.5g)および炭酸カリウム(2.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)中混合物を、攪拌下120°Cで3.5時間加熱する。反応混合物を氷水に注ぎ、析出物を濾取して固形物を得る。これをエタノールから再結晶して、2-アセチルアミノ-5-(4-メトキシフェニルチオ)チアゾール(2.2g、収率:78.6%)を得る。

融点: 190-191°C

IR (KBr): 3175, 1695, 1565, 1490, 1295, 1250  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 2.14 (3H, s),

3.74 (3H, s), 6.93 (2H, d, J=9Hz), 7.25

(2H, d, J=9Hz), 7.68 (1H, s), 12.31 (1H, s)

Mass:  $M^{+1}$  281,  $M$  280, m/e 238, 205, 196,

151

**実施例58**

2-アセチルアミノ-5-(4-メトキシフェニルチオ)チアゾール(1.7g)をエタノール(40ml)と6N塩酸(6ml)の混合物に加え、これを攪拌下4時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加える。混合物をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物(1:1)で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:150g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アセチルアミノ-5-(2-メチル-1,3,4-チアジアゾール-5-イルチオ)チアゾール(1.65g、収率:60.7%)を得る。

融点: 242-244°C

IR (KBr): 3250, 1695, 1550, 1300  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 2.19 (3H, s),

2.63 (3H, s), 7.95 (1H, s), 12.58 (1H, s)

Mass:  $M^{+1}$  273,  $M$  272, m/e 230, 188, 155,

131

**実施例60**

2-アセチルアミノ-5-(2-メチル-1,3,4-チアジアゾール-5-イルチオ)チアゾール(3.3g)をエタノール(70ml)、テトラヒドロフラン(50ml)および6N塩酸(200ml)の混合物に加え、これを攪拌下6.5時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8.5に調整し、テトラヒドロフランと酢酸エタールの混合物(1:1)で抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。有機溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:150g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-5-(2-メチル-1,3,4-チアジアゾール-5-イルチオ)チアゾール(0.85g、収率:58.2%)を得る。

融点: 203-205°C(分解)

5-イルチオ)チアゾール(2.1g、収率:82.0%)を得る。

融点: 208-210°C

IR (KBr): 3450, 3250, 3150, 1690, 1665, 1550, 1295, 1225  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 2.17 (3H, s),

4.11 (3H, s), 7.89 (1H, s), 12.51 (1H, s)

Mass:  $M^{+1}$  257,  $M$  256,  $m/e$  214, 173, 159,

131

**実施例62**

2-アセチルアミノ-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオ)チアゾール(2.0g)をエタノール(20ml)および6N塩酸(5ml)の混合物に加え、これを攪拌下4時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8に調整する。析出物を濾取し、水洗後、固形物をエタノールから再結晶して、2-アミノ-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオ)チアゾール(0.81g、収率:48.5%)を得る。

IR (KBr): 3450, 3300, 3100, 1640, 1520,

1485, 1220  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 2.63 (3H, s),

7.42 (1H, s), 7.75 (2H, s)

Mass:  $M^{+1}$  231,  $M$  230,  $m/e$  188, 154, 131,

113

**実施例61**

2-アセチルアミノ-5-クロロチアゾール(1.76g)、5-メルカプト-1-メチル-1H-テトラゾール(1.2g)および炭酸カリウム(2g)のN,N-ジメチルホルムアミド(40ml)中混合物を、攪拌下130°Cで3時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:150g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アセチルアミノ-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-

融点: 186-188°C(分解)

IR (KBr): 3400, 3250, 3150, 1612, 1510,

1490, 1215  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 4.03 (3H, s),

7.38 (1H, s), 7.63 (2H, s)

Mass:  $M^{+1}$  215,  $M$  214,  $m/e$  131, 89, 83

**実施例63**

2-アミノ-5-プロモチアゾール塩酸塩(2.2g)、4-アミノ-2-メルカプトピリミジン(2.2g)および炭酸カリウム(6.5g)のN,N-ジメチルホルムアミド(100ml)中混合物を、攪拌下90°Cで2.5時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加える。溶液をテトラヒドロフランと酢酸エタール(1:1)の混合物で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:250g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画

分を合わせ、減圧濃縮して固形物を得る。これをエタノールで粉末化して、2-アミノ-5-(4-アミノピリミジン-2-イルチオ)チアゾール(1.25g、収率：55.6%)を得る。

融点：185-187°C(分解)

IR (KBr)：3450, 3300, 3175, 3100, 1645, 1630, 1580, 1545, 1340  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm)：6.16 (1H, d, J=6Hz), 6.99 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.32 (2H, s), 7.86 (1H, d, J=6Hz)

Mass：M<sup>+</sup> 226, M 225, m/e 183, 139

#### 実施例64

2-アミノ-5-ブロモ-4-メチルチアゾール塩酸塩(1.15g)、2-メルカプトピリミジン(0.6g)および炭酸カリウム(1.7g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)中混合物を、攪拌下90°Cで3.5時間加熱する。反応混合物を水に注ぐ。混合物をテトラヒドロフランと酢酸エテルの混合物(1:1)で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧

ジメチルホルムアミド(100ml)中混合物を、攪拌下90°Cで3時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加える。混合物をテトラヒドロフランと酢酸エテルの混合物で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ；メルク：300g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して油状物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ；メルク：200g)カラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとアセトンの混合溶媒(5:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-4-メチル-5-(2-ビリジルチオ)チアゾール(2.1g、収率：47.9%)を得る。

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm)：2.13 (3H, s), 6.97 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.28 (2H, s), 7.65 (1H, m), 8.40 (1H, m)

留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ；メルク：100g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-4-メチル-5-(2-ビリジニルチオ)チアゾール(0.65g、収率：58.0%)を得る。

融点：165-170°C(分解)

IR (KBr)：3300, 3175, 1630, 1555, 1490, 1320  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm)：2.10 (3H, s), 7.24-7.33 (1H, m), 7.33 (2H, s), 8.64 (2H, d, J=5Hz)

Mass：M<sup>+</sup> 225, M 224, m/e 209, 191, 182, 166, 145

#### 実施例65

2-アミノ-5-ブロモ-4-メチルチアゾール塩酸塩(4.5g)、2-メルカプトピリミジン(2.3g)および炭酸カリウム(7.0g)のN,N

Mass：M<sup>+</sup> 224, M 223, m/e 208, 190, 181, 145, 111

#### 実施例66

2-アミノ-4-メチル-5-(2-ビリジルチオ)チアゾール(1.7g)および3-クロロ安息香酸(1.8g)をクロロホルム(20ml)とジクロロメタン(50ml)の混合物に加え、これを5°Cで3.5時間攪拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ；メルク：100g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-4-メチル-5-(2-ビリジルスルフィニル)チアゾール(0.95g、収率：52.2%)を得る。

融点：190-193°C(分解)

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm)：2.38 (3H, s), 7.50-7.58 (1H, m), 7.70 (2H, s), 7.96

(1H,d,J=8Hz), 8.07-8.16 (1H,m), 8.6-8.63 (1H,m)

Mass:  $M^{+1}$  240,  $M$  239,  $m/e$  223, 191, 161, 129, 111

**実施例67**

2-アセチルアミノ-5-ブromoチアゾール(1.9g)、2-メルカプトイミダゾール(0.9g)および炭酸カリウム(1.5g)のN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)中混合物を、攪拌下90°Cで2.5時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をメタノールで抽出する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:150g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アセチルアミノ-5-(2-イミダゾリルチオ)チアゾール(1.8g、収率:87.4%)を得る。

融点: 230-235°C(分解)

IR (KBr): 3150, 3100, 1710, 1550,

ノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-5-(2-イミダゾリルチオ)チアゾール(0.55g)を得る。2-アミノ-5-(2-イミダゾリルチオ)チアゾールの総量は0.90g(収率:60.4%)である。

融点: 209-211°C(分解)

IR (KBr): 3450, 3300, 1630, 1520,

1315  $cm^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 7.05 (2H,s),

7.15 (1H,s), 7.36 (2H,s)

Mass:  $M^{+1}$  199,  $M$  198,  $m/e$  158, 139, 100

**実施例69**

2-アセチルアミノ-5-ブromoチアゾール(1.8g)、3-ヒドロキシ-2-メルカプトピリジン(1.3g)および炭酸カリウム(2.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(40ml)中混合物を、攪拌下90°Cで3.5時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。混合物をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物(1:

1290  $cm^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 2.1 (3H,s), 6.80

(1H,s), 7.08 (2H,s), 7.6 (1H,s), 12.3

(1H,s)

Mass:  $M^{+1}$  241,  $M$  240,  $m/e$  198, 158, 100

**実施例68**

2-アセチルアミノ-5-(2-イミダゾリルチオ)チアゾール(1.8g)を濃塩酸(10ml)とエタノール(50ml)の混合物に加え、これを攪拌下5時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を冷却下炭酸水素ナトリウムでpH8.5に調整する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アミノ-5-(2-イミダゾリルチオ)チアゾール(0.35g)を得る。濾液をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物(1:1)で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:100g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタ

ノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アセチルアミノ-5-(3-ヒドロキシピリジン-2-イルチオ)チアゾール(2.4g、収率:89.9%)を得る。

融点: 236-238°C(分解)

IR (KBr): 3175, 1690, 1565, 1300  $cm^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 2.16 (3H,s),

7.02-7.17 (3H,m), 7.58 (1H,s), 7.83

(1H,d,J=8Hz), 10.70 (1H,s), 12.30

(1H,s)

Mass:  $M^{+1}$  268,  $M$  267,  $m/e$  225, 183, 127

**実施例70**

2-アセチルアミノ-5-(3-ヒドロキシピリジン-2-イルチオ)チアゾール(2g)をエタノール(40ml)、テトラヒドロフラン(20ml)



および6N塩酸(13ml)の混合物に加え、これを攪拌下5時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8.5に調整し、テトラヒドロフランと酢酸エテルの混合物(1:1)で抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して、2-アミノ-5-(3-ヒドロキシビリジン-2-イルチオ)チアゾール(1.15g、収率:88.9%)を得る。

融点: 128-130°C

IR (KBr): 3500, 3400, 3300, 1640, 1570, 1520, 1500, 1330, 1200  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 8.97-7.11 (3H, m), 7.29 (2H, s), 7.82 (1H, d, J=6Hz),

10.57 (1H, s)

Mass:  $M^{+1}$  226,  $M$  225, m/e 183, 139, 100

#### 実施例71

2-アミノ-5-(3-ヒドロキシビリジン-2-イルチオ)チアゾール(4.6g)をクロロホルム(100ml)、ジクロロメタン(200ml)および

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 7.29-7.40 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.15

(1H, br s)

Mass: m/e 225, 220, 205

#### 実施例72

2-アセチルアミノ-5-ブromoチアゾール(1g)、3-メルカプトビリジン塩酸塩(1g)および炭酸カリウム(1.5g)のN,N-ジメチルホルムアミド(100ml)中混合物を、攪拌下90°Cで4.5時間加熱する。反応混合物を氷水に注ぐ。析出物を濾取し、水洗後、減圧乾燥して、2-アセチルアミノ-5-(3-ビリジルチオ)チアゾール(0.9g、収率:81.8%)を得る。

融点: 203-205°C (分解)

IR (KBr): 3170, 1700, 1570, 1300  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 2.16 (3H, s),

7.33-7.39 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=8Hz),

7.81 (1H, s), 8.42-8.54 (2H, m), 12.45

(1H, s)

Mass:  $M^{+1}$  252,  $M$  251, m/e 209, 176, 167,

N,N-ジメチルホルムアミド(50ml)の混合物に加え、これに3-クロロ過安息香酸(4.3g)のクロロホルム(50ml)溶液を攪拌下5°Cで滴下する。混合物を室温で5時間攪拌する。反応混合物を希塩酸で抽出し、水層を酢酸エテルで洗浄する。水層のpHを炭酸水素ナトリウムで5.7に調整し、テトラヒドロフランと酢酸エテルの混合物(1:1)で抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:250g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-5-(3-ヒドロキシビリジン-2-イルスルフィニル)チアゾール(0.65g、収率:12.2%)を得る。

融点: 155-158°C (分解)

IR (KBr): 3300, 3150, 1620, 1565, 1515, 1300  $\text{cm}^{-1}$

111

#### 実施例73

2-アセチルアミノ-5-(3-ビリジルチオ)チアゾール(8.5g)をエタノール(160ml)、テトラヒドロフラン(50ml)および6N塩酸(100ml)の混合物に加え、これを攪拌下4時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8.5に調整し、析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アミノ-5-(3-ビリジルチオ)チアゾール(5.6g、収率:78.9%)を得る。

融点: 140-142°C

IR (KBr): 3400, 3300, 3125, 1630, 1530, 1490  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 7.30 (1H, s),

7.32-7.39 (1H, m), 7.55 (2H, s), 7.57-

7.61 (1H, m), 8.40 (2H, d, J=7Hz)

Mass:  $M^{+1}$  210,  $M$  209, m/e 167, 122, 99

#### 実施例74

2-アミノ-5-(3-ビリジルチオ)チア

ゾール(3.0g)をジクロロメタン(100ml)とクロロホルム(100ml)の混合物に加え、これに3-クロロ過安息香酸(3.4g)のジクロロメタン(50ml)溶液を、攪拌下5°Cで滴下する。混合物を5°Cで3時間攪拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、水層をテトラヒドロフランと酢酸エテルの混合物(1:1)で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をエタノールから再結晶して、2-アミノ-5-(3-ビリジルスルフィニル)チアゾール(1.2g、収率:37.2%)を得る。

融点: 178-179°C

IR (KBr): 3300, 3150, 1630, 1580, 1520,

1485, 1325, 1220  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz, ppm): 7.58-7.70 (1H,

m), 7.80 (1H, s), 8.00 (2H, s), 7.98-8.05

(1H, m), 8.72 (2H, br s)

Mass:  $\text{M}^+$  226,  $\text{M}$  225,  $\text{m/e}$  209, 177, 147

(1H, s)

Mass:  $\text{M}^+$  242,  $\text{M}$  241,  $\text{m/e}$  177, 135, 99

#### 実施例76

2-アセチルアミノ-5-ブロモチアゾール(2.2g)、2-メルカプト-5-トリフルオロメチルビリジン(1.9g)および炭酸カリウム(2.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(40ml)中混合物を、攪拌下90°Cで4.5時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下で乾燥して、2-アセチルアミノ-5-(5-トリフルオロメチルビリジン-2-イルチオ)チアゾール(3.2g、収率:100%)を得る。

融点: 165-170°C (分解)

IR (KBr): 3175, 1695, 1640, 1600, 1565,

1330  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz, ppm): 2.19 (3H, s),

7.21 (1H, d, J=12Hz), 7.83 (1H, s), 8.04-

8.15 (1H, m), 8.18 (1H, br s), 12.53

(1H, s)

#### 実施例75

2-アミノ-5-(3-ビリジルスルフィニル)チアゾール(1.8g)と3-クロロ過安息香酸(1.8g)をクロロホルム(150ml)、ジクロロメタン(50ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)の混合物に加え、これを室温で3時間攪拌する。反応混合物を希塩酸で抽出し、酢酸エテルで洗浄する。水層を炭酸水素ナトリウムでpH8.5に調整し、混合物をテトラヒドロフランと酢酸エテルの混合物(1:1)で抽出する。有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をエタノールで粉末化して、2-アミノ-5-(3-ビリジルスルホニル)チアゾール(0.30g、収率:17.5%)を得る。

融点: 218-220°C (分解)

IR (KBr): 3420, 3300, 1650, 1520,

1310  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz, ppm): 7.63-7.70 (1H,

m), 7.78 (1H, s), 8.20 (2H, s), 8.27

(1H, d, J=8Hz), 8.85 (1H, d, J=4Hz), 9.06

Mass:  $\text{M}^+$  321,  $\text{M}$  320,  $\text{m/e}$  277, 235, 191

#### 実施例77

2-アセチルアミノ-5-(5-トリフルオロメチルビリジン-2-イルチオ)チアゾール(3.2g)をエタノール(60ml)、テトラヒドロフラン(30ml)および6N塩酸(10ml)の混合物に加え、これを攪拌下3時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8.5に調整し、テトラヒドロフランと酢酸エテルの混合物(1:1)で抽出後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ; メルク: 150g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-5-(5-トリフルオロメチルビリジン-2-イルチオ)チアゾール(2.1g、収率:75.8%)を得る。

融点 : 135-138°C

IR (ヌジス-A) : 3400, 3300, 3100, 1640, 1600,  
1560, 1520, 1330  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm) : 7.26 (1H, d,  
J=8Hz), 7.33 (1H, s), 7.66 (2H, s), 7.81  
(1H, d, J=8Hz), 8.80 (1H, s)

Mass :  $M^{+1}$  278,  $M$  277,  $m/e$  235, 191, 146,  
131

#### 実施例78

2-アミノ-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イルチオ)チアゾール(0.6g)のジクロロメタン(20ml)溶液に、3-クロロ過安息香酸(0.6g)を攪拌下5°Cで滴下する。混合物を5°Cで3時間攪拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:30g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を

溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アセチルアミノ-5-(4-アミノピリミジン-2-イルチオ)チアゾール(1.3g、収率:48.7%)を得る。

融点 : 255-258°C(分解)

IR (ヌジス-A) : 3400, 3350, 3200, 1692, 1650,  
1585, 1325, 1300  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm) : 2.16 (3H, s),  
6.17 (1H, d, J=6Hz), 7.02 (2H, s), 7.59  
(1H, s), 7.85 (1H, d, J=6Hz), 12.31 (1H, s)

Mass :  $M^{+1}$  268,  $M$  267,  $m/e$  225, 205, 183

#### 実施例80

実施例67と同様にして、2-アセチルアミノ-5-プロモチアゾールから、2-アセチルアミノ-5-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イルチオ)チアゾール(0.35g、収率:28.8%)を得る。

IR (ヌジス-A) : 3150, 1665, 1565, 1535, 1300,  
1275, 1230  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm) : 2.18 (3H, s),

合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イルスルフィニル)チアゾール(0.52g、収率:81.9%)を得る。

融点 : 144-145°C

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm) : 7.82 (1H, s),  
7.92 (2H, s), 8.21 (1H, d, J=8Hz), 8.56  
(1H, d, J=8Hz), 9.08 (1H, s)

Mass :  $M$  293,  $m/e$  277, 245, 226, 179, 147

#### 実施例79

2-アセチルアミノ-5-プロモチアゾール(2.2g)、4-アミノ-2-メルカプトピリミジン(1.3g)および炭酸カリウム(2.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)中混合物を、攪拌下90°Cで2時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:200g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合

6.25 (1H, d, J=6Hz), 7.70 (1H, s), 7.93  
(1H, d, J=6Hz), 12.0-12.6 (2H, m)

Mass :  $M^{+1}$  269,  $M$  268,  $m/e$  259, 197, 135

#### 実施例81

2-アセチルアミノ-5-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イルチオ)チアゾール(3.7g)をエタノール(100ml)、テトラヒドロフラン(40ml)および6N塩酸(20ml)の混合物に加え、これを攪拌下6.5時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8.5に調整する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:250g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-5-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イルチオ)チアゾール(0.45g、収率:14.5%)を得る。

融点 : 210-220°C(分解)

IR (ヌゾール) : 3450, 3350, 3125, 1675, 1510,

1230  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm) : 5.45 (1H, d,

J=7Hz), 7.30-7.40 (3H, m), 7.64 (1H, m)

Mass : m/e 220, 205, 132, 112

#### 実施例82

実施例67と同様にして、2-アセチルアミノ-5-プロモチアゾールから、2-アセチルアミノ-5-(4-メチルピリミジン-2-イルチオ)チアゾール(2.89g、収率：48.0%)を得る。

融点 : 210°C (分解)

IR (ヌゾール) : 3170, 1720, 1695, 1575, 1555,

1335  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm) : 2.19 (3H, s),

2.39 (3H, s), 7.16 (1H, d, J=5Hz), 7.70

(1H, s), 8.46 (1H, d, J=5Hz), 12.38 (1H, s)

Mass :  $M^{+2}$  268,  $M^{+1}$  267, M 266, m/e 224,

182, 165

メタンスルホニルクロリド(0.8ml)を攪拌下5°Cで滴下する。混合物を室温で24時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加える。混合物をテトラヒドロフランと酢酸エチル(1:1)の混合物で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶液を減圧濃縮して固形物を得る。これを50%エタノールで再結晶して、2-メタンスルホニルアミノ-5-(2-ピリミジニルチオ)チアゾール(0.60g、収率：43.8%)を得る。

融点 : 200°C (分解)

IR (ヌゾール) : 3120, 1585, 1545, 1440, 1305,

1140  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm) : 2.98 (3H, s),

7.35 (1H, t, J=7Hz), 7.76 (1H, s), 8.71

(2H, d, J=7Hz), 12.89 (1H, br s)

Mass :  $M^{+2}$  290,  $M^{+1}$  289, M 288, m/e 209,

168

元素分析 :  $C_8H_8N_4O_2S_3$ として

計算値 : C 33.32, H 2.80, N 19.43

#### 実施例83

実施例58と同様にして、2-アセチルアミノ-5-(4-メチルピリミジン-2-イルチオ)チアゾールから、2-アミノ-5-(4-メチルピリミジン-2-イルチオ)チアゾール(0.40g、収率：16.4%)を得る。

融点 : 158-159°C

IR (ヌゾール) : 3430, 3280, 3100, 1620, 1565,

1520, 1490, 1330, 1210  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm) : 2.39 (3H, s),

7.14 (1H, d, J=5Hz), 7.15 (1H, s), 7.43

(2H, s), 8.47 (1H, d, J=5Hz)

Mass :  $M^{+2}$  226,  $M^{+1}$  225, M 224, m/e 182,

138

元素分析 :  $C_8H_8N_4S_2$ として

計算値 : C 42.84, H 3.59, N 24.99

実測値 : C 42.81, H 3.50, N 24.86

#### 実施例84

2-アミノ-5-(2-ピリミジニルチオ)チアゾール(1.0g)のピリジン(20ml)溶液に、

実測値 : C 33.04, H 2.74, N 19.06

#### 実施例85

実施例66と同様にして、2-アミノ-5-(2-ピリミジニルチオ)チアゾールから、2-アミノ-5-(2-ピリミジニルスルフィニル)チアゾール(0.52g、収率：32.2%)を得る。

融点 : 206°C (分解)

IR (ヌゾール) : 3300, 3200, 1615, 1565, 1545,

1520, 1230, 1150  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm) : 7.67 (1H, t,

J=5Hz), 7.73 (1H, s), 7.87 (2H, s), 8.99

(2H, d, J=5Hz)

Mass : M 226, m/e 210, 178, 168, 147

元素分析 :  $C_7H_6N_4OS_2$ として

計算値 : C 37.16, H 2.67, N 24.76

実測値 : C 36.78, H 2.62, N 24.62

#### 実施例86

実施例75と同様にして、2-アミノ-5-(2-ピリミジニルチオ)チアゾールから、2-アミノ-5-(2-ピリミジニルスルホニル)チア

ゾール (0.464 g、収率: 8.1%) を得る。

融点: 214°C (分解)

IR (KBr): 3400, 3100, 1615, 1570, 1515.

1335, 1210, 1140  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 200MHz, ppm): 7.73 (1H, s),

7.80 (1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 8.23 (2H, s), 9.05

(2H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

Mass:  $M^{+2}$  244,  $M^{+1}$  243,  $M$  242,  $m/e$  178.

136

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁理士 青木 高



第1頁の続き

⑨Int.Cl.<sup>3</sup>

A 61 K 31/505

C 07 D 277/46  
417/12

識別記号

ABE  
ABG  
ACV

庁内整理番号

7431-4C  
9051-4C

手続補正書(自発)

平成2年11月1日

特許庁長官 植 松 敏 殿

## 1. 事件の表示

平成 2 年特許願第 208833 号

## 2. 発明の名称

チアゾール誘導体

### 3. 補正をする者

特許出願人

大阪市中央区道修町3丁目4番7号

(524) 藤沢薬品工業株式会社

代表者 藤澤友吉郎

#### 4. 代理人

T 532

大阪市淀川区加島2丁目1番6号

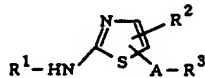
藤沢薬品工業株式会社 大阪工場内

(6300) 弁理士 青 木 高

特 願 平 2-208833 号

## 「 2 . 特 許 請 求 の 範 囲

(1) 式：



[式中、 $R^1$  は水素原子、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアシル基、 $R^2$  は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、ハロゲン原子またはカルボキシ基、A は  $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(=NOR^4)-$ (式中、 $R^4$  は低級アルキル基を意味する)、 $-S-(O)_n$ ]

(式中、mは0、1または2を意味する) また  
は  $\text{—CH}_2\text{S—}$  (式中、mは0、1または2を  
(O)<sub>m</sub>

意味する)、 $R^3$  はハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基もしくはアシルアミノ基で置換されていてもよいアリール基、または低級アルキル基、アミノ基、水酸

## 5. 補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」および「発明の詳細な説明」の欄

## 6. 補正の内容

(1) 明細査第1頁第4行～第15頁第4行の「特許請求の範囲」を、別紙の通り訂正します。

(2) 同第17頁第3行の

「含有不飽和複素環式基を意味する」を、  
「含有不飽和複素環式基を意味する。但し、A が  $\text{-CO-}$  の場合には、 $\text{R}^3$  はハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基もしくはアシルアミノ基で置換されていてもよいアリール基を意味する」と訂正します。

以上

基もしくはハロ（低級）アルキル基で置換されていてもよい窒素含有不飽和複素環式基を意味する。但し、Aが-CO-の場合には、R<sup>3</sup>はハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基もしくはアシルアミノ基で置換されていてもよいアリール基を意味する]で示される化合物およびその医薬として許容される塩。

(2)  $R^1$  が水素原子、低級アルカノイル基、低級アルカンスルホニル基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾイル基、 $R^3$  がハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルカノイルアミノ基もしくは低級アルカンスルホニルアミノ基で置換されていてもよいフェニル基、またはそれぞれ低級アルキル基、アミノ基、水酸基もしくはハロ（低級）アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、ピリミジニル基、イミダゾリル基、テトラゾリル基またはチアジアゾリル基である請求項(1)に記載の化合物。

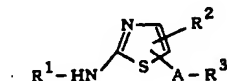
(3)  $R^1$ が水素原子である請求項(2)に記載の化合物。

(4)  $R^2$ が水素原子である請求項(3)に記載の化合物。

(5) Aが $-\overset{\underset{|}{O}}{S}-$ (式中、mは0、1または2を意味する)である請求項(4)に記載の化合物。

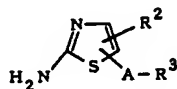
(6)  $R^3$ がピリジル基、ピリミジニル基、イミダゾリル基、テトラゾリル基またはチアジアゾリル基である請求項(5)に記載の化合物。

(7) 式



[式中、 $R^1$ は水素原子、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアシル基、 $R^2$ は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、ハロゲン原子またはカルボキシ基、Aは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^4)-$ (式中、

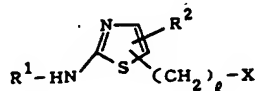
[式中、 $R^2$ 、 $R^3$ およびAはそれぞれ前と同じ意味であり、 $R^5$ はハロゲン原子で置換されていてもよいアシル基を意味する]  
で表わされる化合物またはその塩を、脱アシル化して、式



[式中、 $R^2$ 、 $R^3$ およびAはそれぞれ前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩を得るか、

2) 式



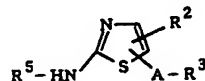
[式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ前と同じ意味であり、Xはハロゲン原子、 $l$ は0または1を意味する]

$R^4$ は低級アルキル基を意味する)、 $-\overset{\underset{|}{O}}{S}-$

(式中、mは0、1または2を意味する)または $-\text{CH}_2\overset{\underset{|}{O}}{S}-$ (式中、mは0、1または2を意味する)

意味する)、 $R^3$ はハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基もしくはアシルアミノ基で置換されていてもよいアリール基、または低級アルキル基、アミノ基、水酸基もしくはハロ(低級)アルキル基で置換されていてもよい窒素含有不飽和複素環式基を意味する。但し、Aが $-\text{CO}-$ の場合には、 $R^3$ はハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基もしくはアシルアミノ基で置換されていてもよいアリール基を意味する]  
で示される化合物またはその塩の製造法であって、

1) 式

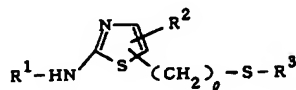


で表わされる化合物またはその塩を式

$R^3-\text{SH}$

[式中、 $R^3$ は前と同じ意味]

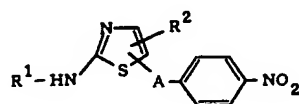
で表わされる化合物またはその塩と反応させて、式



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $l$ はそれぞれ前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩を得るか、

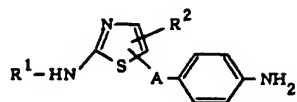
3) 式



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ およびAはそれぞれ前と同じ意味]

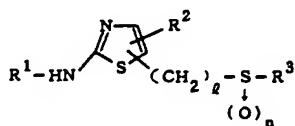
[意味]

で表わされる化合物またはその塩を還元して、  
式



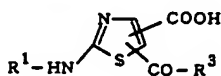
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および A はそれぞれ前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩を得るか、  
4) 式



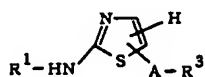
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $l$  はそれぞれ前と同じ意味であり、 $n$  は 0 または 1 を意味す

で表わされる化合物またはその塩を酸化反応に  
付して、式



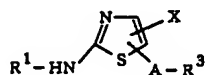
[式中、 $R^1$  および  $R^3$  はそれぞれ前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩を得るか、  
6) 式



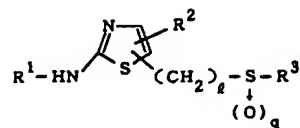
[式中、 $R^1$ 、 $R^3$  および A はそれぞれ前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩をハロゲン化  
して、式



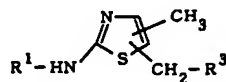
る]

で表わされる化合物またはその塩を酸化反応に  
付して、式



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $l$  はそれぞれ前と同じ意味であり、 $q$  は 1 または 2 を意味する。但し、 $n$  が 1 の場合、 $q$  は 2 を意味する]

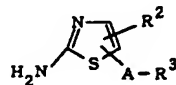
で表わされる化合物またはその塩を得るか、  
5) 式



[式中、 $R^1$  および  $R^3$  はそれぞれ前と同じ意味]

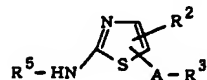
[式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、A および X はそれぞれ前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩を得るか、  
7) 式



[式中、 $R^2$ 、 $R^3$  および A は、それぞれ前と同じ意味]

で表わされる化合物またはそのアミノ基におけ  
る反応性誘導体またはその塩を、アシル化し  
て、式

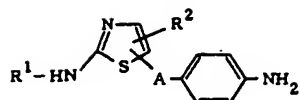


[式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$  および A はそれぞれ前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩を得るか、

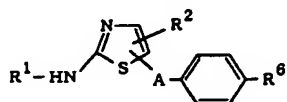


8) 式



[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および A はそれぞれ前と同じ意味 ]

で表わされる化合物またはそのアミノ基における反応性硫原子またはその塩を、アシル化して、式

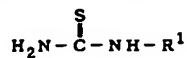


[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および A はそれぞれ前と同じ意味であり、 $R^6$  はアシルアミノ基を意味する ]

で表わされる化合物またはその塩を得るか、

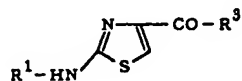
[ 式中、 $R^3$  および X はそれぞれ前と同じ意味 ]

で表わされる化合物またはその塩を、式



[ 式中、 $R^1$  は前と同じ意味 ]

で表わされる化合物またはその塩と反応させて、式

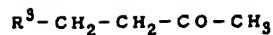


[ 式中、 $R^1$  および  $R^3$  はそれぞれ前と同じ意味 ]

で表わされる化合物またはその塩を得るか、

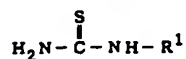
(以下余白)

9) 式



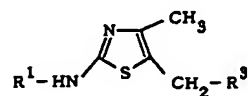
[ 式中、 $R^3$  は前と同じ意味 ]

で表わされる化合物またはその塩を、式



[ 式中、 $R^1$  は前と同じ意味 ]

で表わされる化合物またはその塩と反応させて、式



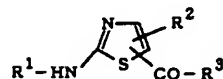
[ 式中、 $R^1$  および  $R^3$  はそれぞれ前と同じ意味 ]

で表わされる化合物またはその塩を得るか、

10) 式



11) 式



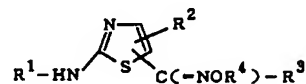
[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ前と同じ意味 ]

で表わされる化合物またはその塩を、式



[ 式中、 $R^4$  は前と同じ意味 ]

で表わされる化合物またはその塩と反応させて、式



[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ前と同じ意味 ]

で表わされる化合物またはその塩を得ることを特徴とする前記製造法。

(8) 請求項(1)に記載の化合物またはその塩を有効成分として含有するリウマチ、腎炎、血小板減少症および抗腫瘍剤の投与による副作用の治療剤。

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成9年（1997）6月3日

【公開番号】特開平3-68567

【公開日】平成3年（1991）3月25日

【年通号数】公開特許公報3-686

【出願番号】特願平2-208833

【国際特許分類第6版】

C07D 277/40

A61K 31/425 AGA

31/44 ACA

31/505 ABE

ABG

ACV

C07D 277/46

417/12

【F I】

C07D 277/40 9283-4C

A61K 31/425 AGA 9454-4C

31/44 ACA

31/505 ABE

ABG

ACV

C07D 277/46 9283-4C

417/12 9159-4C

(2)

## 手続補正書(自発)

平成8年8月14日

特許庁長官 宛 井 野 光 殿

## 1. 事件の表示

平成2年特許願第205833号



## 2. 補正をする者

特許出願人

大阪市中央区道修町3丁目4番7号

(524) 藤沢商品工業株式会社

代表者 藤山 朗



## 3. 補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」および「発明の詳細な説明」の各欄

## 4. 補正の内容

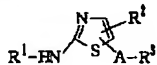
(1) 明細書の全文を別紙の通り訂正します。

以上

しくは低級アルカンスルホニルアミノ基で置換されていてもよいフェニル基、またはそれぞれ低級アルキル基、アミノ基、水酸基もしくはハロ(低級)アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、ピリミジニル基、イミダゾリル基、チトラゾリル基またはチアジアゾリル基である請求項(1)に記載の化合物。

(3)  $R^1$  が水素原子である請求項(2)に記載の化合物。(4)  $R^2$  が水素原子である請求項(3)に記載の化合物。(5)  $A$  が  $-S-(O)_m$  (式中、 $m$  は0、1または2を意味する)である請求項(4)に記載の化合物。(6)  $R^3$  がピリジル基、ピリミジニル基、イミダゾリル基、チトラゾリル基またはチアジアゾリル基である請求項(5)に記載の化合物。

## (7) 式



[式中、 $R^1$  は水素原子、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアシル基、 $R^2$  は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、ハロゲン原子またはカルボキシ基、 $A$  は  $-C(=NOR^4)-$  (式中、 $R^4$  は低級アルキル基を意味する)、 $-S-$  (式中、 $m$  は0、1または2を意味する) または  $-CH_2S-$  (式中、 $m$  は0、1または2を意味する)、 $R^3$  はハロゲン原子、

水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基もしくはアシルアミノ基で置換されていてもよいアリール基、または低級アルキル基、アミノ基、水酸基もしくはハロ(低級)アルキル基で置換されていてもよい窒素含有不飽和複素環式基を意味する。但し、 $A$  が  $-S-$  (式中、 $m$  は0、1または2を意味する)

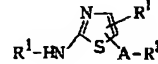
## 全文訂正明細書

## 1. 発明の名称

チアゾール誘導体

## 2. 特許請求の範囲

(1) 式:



[式中、 $R^1$  は水素原子、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアシル基、 $R^2$  は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、ハロゲン原子またはカルボキシ基、 $A$  は  $-C(=NOR^4)-$  (式中、 $R^4$  は低級アルキル基を意味する)、 $-S-$  (式中、 $m$  は0、1または2を意味する) または  $-CH_2S-$  (式中、 $m$  は0、1または2を意味する)、 $R^3$  はハロゲン原子、

水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基もしくはアシルアミノ基で置換されていてもよいアリール基、または低級アルキル基、アミノ基、水酸基もしくはハロ(低級)アルキル基で置換されていてもよい窒素含有不飽和複素環式基を意味する。但し、 $A$  が  $-S-$  (式中、 $m$  は0、1または2を意味する)

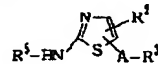
の場合には、 $R^3$  は低級アルキル基、アミノ基、水酸基またはハロ(低級)アルキル基で置換されていてもよい窒素含有不飽和複素環式基を意味する]で示される化合物およびその医薬として許容される塩。

(2)  $R^1$  が水素原子、低級アルカノイル基、低級アルカンスルホニル基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾイル基、 $R^3$  がハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルカノイルアミノ基も

式基を意味する。但し、 $A$  が  $-S-$  (式中、 $m$  は0、1または2を意味する)

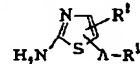
の場合には、 $R^3$  は低級アルキル基、アミノ基、水酸基またはハロ(低級)アルキル基で置換されていてもよい窒素含有不飽和複素環式基を意味する]で示される化合物またはその塩の製造法であって、

(1) 式



[式中、 $R^2$ 、 $R^3$  および $A$ はそれぞれ前と同じ意味であり、 $R^1$  はハロゲン原子で置換されていてもよいアシル基を意味する]

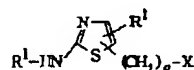
で表わされる化合物またはその塩を、脱アシル化して、式



[式中、 $R^2$ 、 $R^3$  および $A$ はそれぞれ前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩を得るか、

(2) 式



[式中、 $R^1$  および $R^2$  はそれぞれ前と同じ意味であり、 $X$  はハロゲン原子、 $x$  は0または1を意味する]

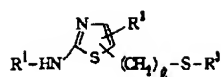
で表わされる化合物またはその塩を式



[式中、 $R^1$  は前と同じ意味]

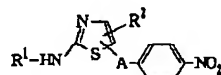
で表わされる化合物またはその塩と反応させて、式

(3)

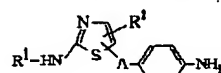


[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および $\epsilon$ はそれぞれ前と同じ意味]  
で表わされる化合物またはその塩を得るか、

3) 式

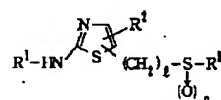


[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および $A$ はそれぞれ前と同じ意味]  
で表わされる化合物またはその塩を還元して、式



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および $A$ はそれぞれ前と同じ意味]  
で表わされる化合物またはその塩を得るか、

4) 式

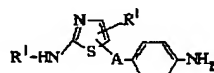


[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および $\epsilon$ はそれぞれ前と同じ意味であり、 $n$ は0または1を意味する]

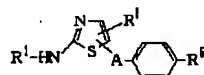
で表わされる化合物またはその塩を酸化反応に付して、式

[式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$  および $A$ はそれぞれ前と同じ意味]  
で表わされる化合物またはその塩を得るか、

7) 式



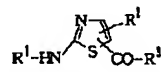
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および $A$ はそれぞれ前と同じ意味]  
で表わされる化合物またはそのアミノ基における反応性誘導体またはその塩を、アシル化して、式



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および $A$ はそれぞれ前と同じ意味であり、 $R^6$  はアシルアミノ基を意味する]

で表わされる化合物またはその塩を得るか、

8) 式

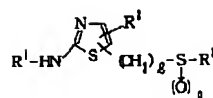
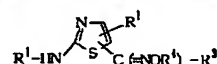


[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および $R^3$  はそれぞれ前と同じ意味]  
で表わされる化合物またはその塩を、式



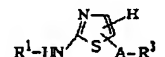
[式中、 $R^4$  は前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩と反応させて、式

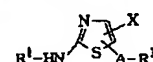


[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および $\epsilon$ はそれぞれ前と同じ意味であり、 $q$ は1または2を意味する。但し、 $n$ が1の場合、 $q$ は2を意味する]で表わされる化合物またはその塩を得るか、

5) 式

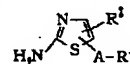


[式中、 $R^1$ 、 $R^3$  および $A$ はそれぞれ前と同じ意味]  
で表わされる化合物またはその塩をハロゲン化して、式

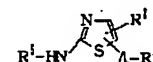


[式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $A$ および $X$ はそれぞれ前と同じ意味]  
で表わされる化合物またはその塩を得るか、

6) 式



[式中、 $R^2$ 、 $R^3$  および $A$ は、それぞれ前と同じ意味]  
で表わされる化合物またはそのアミノ基における反応性誘導体またはその塩を、アシル化して、式



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および $R^4$  はそれぞれ前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩を得ることを特徴とする前記製造法。

(8) 請求項(1)に記載の化合物またはその塩を有効成分として含有するリウマチ、胃炎、血小板減少症および抗腫瘍剤の投与による副作用の治療剤。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

この発明は、下記一般式[1]で示される、リウマチ、胃炎、血小板減少症および抗腫瘍剤の投与による副作用の治療に有用なチアゾール誘導体に関するものであり、医療の分野で利用される。

[従来の技術]

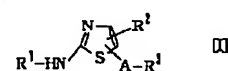
心疾患および癌の治療に有用なある種のチアゾール誘導体が、特開昭59-193878号公報に記載されている。

[発明が解決しようとする課題]

本発明は、新規なチアゾール誘導体が、上記特開昭59-193878号公報に記載されていない新規なリウマチ、胃炎、血小板減少症および抗腫瘍剤の投与による副作用の治療剤として有用であることを示すものである。

[問題を解決するための手段]

この発明の目的とするチアゾール誘導体は新規であり、次の一般式[1]で示される。



[式中、 $R^1$  は水素原子、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアシル基、 $R^2$  は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、ハロゲン原子またはカルボキシ基、 $A$ は $-C(=NOR^4)-$ (式中、 $R^4$  は低級アルキル基を意味する)、 $-S-$ (式中、 $m$ は0、1または2を意味する)または $(O)_n$

(4)

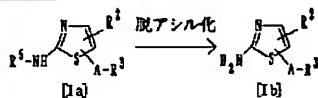
$-\text{CH}_2\text{S}-$  (式中、 $m$ は0、1または2を意味する)、 $\text{R}^3$ はハロゲン原子、  
 $(\text{O})_n$

水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基もしくはアシルアミノ基で置換されていてもよいアリール基、または低級アルキル基、アミノ基、水酸基もしくはハロ(低級)アルキル基で置換されていてもよい酸素含有不飽和複素環式基を意味する。但し、 $\text{A}$ が $-\text{S}-$  (式中、 $m$ は0、1または2を意味する)  
 $(\text{O})_n$

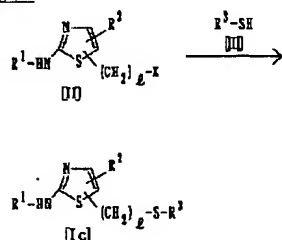
の場合には、 $\text{R}^3$ は低級アルキル基、アミノ基、水酸基またはハロ(低級)アルキル基で置換されていてもよい酸素含有不飽和複素環式基を意味する]。

この発明の目的化合物[1]は下記製造法により製造することができる。

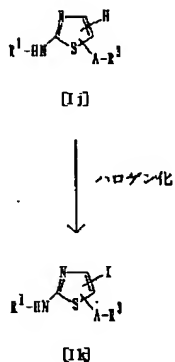
## 製造法1



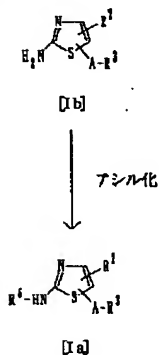
## 製造法2



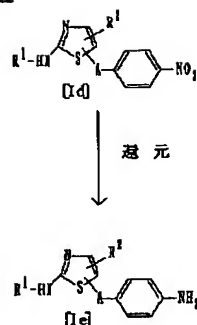
## 製造法5



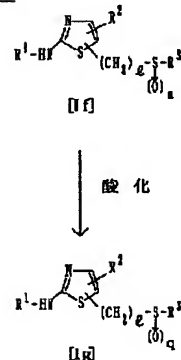
## 製造法6



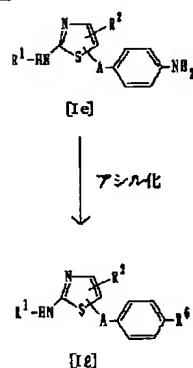
## 製造法3



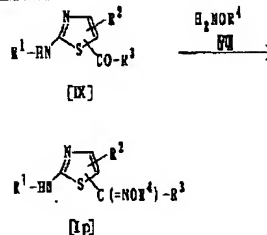
## 製造法4



## 製造法7



## 製造法8

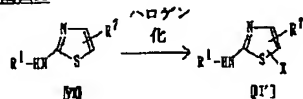


[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  および  $\text{A}$  はそれぞれ前と同じ意味であり、 $\text{R}^5$  はハロゲン原子で置換されていてもよいアシル基、 $\text{R}^6$  はアシルアミノ基、 $\text{X}$  はハロゲン原子、 $l$  は0または1、 $n$  は0または1、 $q$  は1または2を意味する。但し、 $n$ が1の場合、 $q$ は3である。]

(5)

原料化合物[II]の一部のものは、下記に示す製造法により製造することができる。

#### 製造法A



[式中、 $R^1$  および  $X$  はそれぞれ前と同じ意味であり、 $R^7$  は低級アルキル基またはヒドロキシ（低級）アルキル基を意味する]

この明細書の以上の記載ならびに以下の記載において、この発明の範囲に含まれる種々の変換の適当な例ならびに説明を次に詳細に説明する。

「低級」とは、特に断りのない限り、炭素原子1ないし6個を意味する。

「低級アルキル基」の適当な例としては、直鎖状または分枝鎖状のもの、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、第3級ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などが挙げられる。

「ヒドロキシ（低級）アルキル基」および「ハロ（低級）アルキル基」における「低級アルキル」部分の適当な例としては、先に例示したものを挙げる事ができる。

「ハロ（低級）アルキル基」の適当な例としては、「モノハロ（低級）アルキル基」（例えば、クロロメチル基、ブロモメチル基、フルオロメチル基など）、「ジハロ（低級）アルキル基」（例えば、ジクロロメチル基、ジブロモメチル基、ジフルオロメチル基など）および「トリハロ（低級）アルキル基」（例えば、トリクロロメチル基、トリブロモメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基など）などが挙げられる。

「低級アルコキシ基」の適当な例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、第3級ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基などが挙げられる。

「ハロゲン原子」の適当な例としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。

ましい複素環式基としては、窒素原子を1ないし4個含む3ないし6員の不飽和複素環式基、例えば、ピロリル基、ピロリニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、トリアゾリル基（例えば、4H-1,2,4-トリアゾリル基、1H-1,2,3-トリアゾリル基、2H-1,2,3-トリアゾリル基など）、テトラゾリル基（例えば、1H-テトラゾリル基、2H-テトラゾリル基など）など、窒素原子を1ないし5個含む不飽和複素環式基、例えば、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、ベンズイミダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、インダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、テトラゾロピリダジニル基（例えば、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジニル基など）など、酸素原子を1ないし2個および窒素原子を1ないし3個含む3ないし6員の不飽和複素環式基、例えば、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、オキサジアゾリル基（例えば、1,2,4-オキサジアゾリル基、1,3,4-オキサジアゾリル基、1,2,5-オキサジアゾリル基など）など、酸素原子を1ないし2個および窒素原子を1ないし3個含む不飽和複素環式基（例えば、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基など）、硫黄原子を1ないし2個および窒素原子を1ないし3個含む3ないし6員の不飽和複素環式基、例えば、チアゾリル基、チアジアゾリル基（例えば、1,2,4-チアジアゾリル基、1,3,4-チアジアゾリル基、1,2,5-チアジアゾリル基など）など、硫黄原子を1ないし3個および窒素原子を1ないし3個含む不飽和複素環式基、例えば、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基など）などが挙げられる。

上記「窒素含有不飽和複素環式基」は、低級アルキル基、アミノ基、水酸基またはハロ（低級）アルキル基で置換されていてもよい。

目的化合物[I]の塩として許容される塩の適当な例としては、慣用の無毒性の塩であって、具体的には有機酸との塩（例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など）、無機酸との塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など）、アミノ酸（例えば、アルギニン、グルタミン酸、オルニチンなど）との塩、金属塩、例えばアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム

「アリール基」の適当な例としては、フェニル基、トリル基、キシリル基、クメニル基、ナフチル基などが挙げられる。

上記「アリール基」は、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基またはアシルアミノ基で置換されていてもよい。

「アシル基」の適当な例としては、脂肪族アシル基、芳香族アシル基および芳香族基置換脂肪族アシル基が挙げられる。

脂肪族アシル基としては、飽和または不飽和、非環状または環状のもの、例えば、低級アルカノイル基（例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、パレリル基、イソパレリル基、ビバロイル基、ヘキサノイル基など）、低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、第3級ブトキシカルボニル基など）、低級アルカンスルホンイル基（例えば、メタンスルホンイル基、エタンスルホンイル基、プロパンスルホンイル基、ブタンスルホンイル基、ペンタンスルホンイル基、ヘキサンスルホンイル基など）、低級アルケノイル基（例えば、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基など）、カルバモイル基などが挙げられる。

芳香族アシル基としては、アロイル基（例えば、ベンゾイル基、トルオイル基、キシロイル基など）などが挙げられる。

芳香族基置換脂肪族アシル基としては、アル（低級）アルカノイル基、例えば、フェニル（低級）アルカノイル基（例えば、フェニルアセチル基、フェニルプロピオニル基、フェニルヘキサノイル基など）、アル（低級）アルコキシカルボニル基、例えば、フェニル（低級）アルコキシカルボニル基（例えば、ベンジロキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基など）、フェノキシ（低級）アルカノイル基（例えば、フェノキシアセチル基、フェノキシプロピオニル基など）などが挙げられる。

「アシルアミノ基」における「アシル」部分の適当な例としては、先に例示したものを挙げる事ができる。

「窒素含有不飽和複素環式基」の適当な例としては、窒素原子を少なくとも1個含むものであって、単環式複素環式基または多環式複素環式基が挙げられ、好

塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩など）など、アンモニウム塩、有機塩基との塩（例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩など）などが挙げられる。

なお、化合物[Ia]~[Ig]、化合物[Ii]~[Il]および化合物[I]も化合物[I]の範囲に含まれるので、これら化合物の塩の適当な例としては、前記目的化合物[I]で例示したものを参照することができる。

目的化合物[I]またはその塩の製造法を次に詳細に説明する。

#### 製造法1

目的化合物[Ib]またはその塩は、化合物[Ia]またはその塩の脱アシル化によって製造することができる。

この脱アシル化反応の適当な方法としては、加水分解などの慣用の方法が挙げられる。

加水分解は酸の存在下に行うことが好ましい。

適当な酸としては、無機の酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸など）、有機の酸（例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など）、酸性イオン交換樹脂などが挙げられる。この反応にトリフルオロ酢酸およびp-トルエンスルホン酸などの有機の酸を用いる場合、陽イオン捕捉剤（例えば、アニソールなど）の存在下で反応を行うことが好ましい。

この加水分解に直した酸は、脱離すべきアシル基の種類に応じて選択することができる。

加水分解は、通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、それらの混合物など反応に影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。また、副産物が固体の場合、それらはろ過としても用いることができる。

この加水分解の反応温度は特に限定されず、通常、冷却下、室温または加熱下で反応は行われる。

(6)

この製造法において、原料化合物[Ia]またはその塩がR<sup>3</sup>としてアシルアミノ基を持つ場合、この基もまたアミノ基に変換される。

#### 製造法2

目的化合物[Ic]またはその塩は、化合物[II]またはその塩を、化合物[III]またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物[II]および[III]の適当な塩としては、目的化合物[I]の塩基との塩で例示したのと同じものが挙げられる。

この反応は、通常、メタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、その他反応に影響を及ぼさない有機溶媒などの溶媒中で行われる。

化合物[III]を遊離形でこの反応に用いる場合、慣用の塩基、例えば、水素化アルカリ金属（例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど）、水素化アルカリ土類金属（例えば、水素化カルシウム、水素化マグネシウムなど）、水酸化アルカリ金属（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、炭酸アルカリ金属（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）、炭酸水素アルカリ金属（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）、フッ化アルカリ金属（例えば、フッ化カリウム、フッ化セシウムなど）、アルカリ金属アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第3級ブトキシドなど）、トリアルキルアミン（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミンなど）、ピコリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,5-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-5などの存在下で行うことが好ましい。

反応温度は特に限定されず、通常、室温、冷却、加温または加熱下で反応は行われる。

#### 製造法3

目的化合物[Ie]またはその塩は、化合物[Id]またはその塩を還元反応に付することにより製造することができる。

還元は、慣用の方法、すなわち、化学還元または接触還元により行うことがで

きる。

化学還元を用いられる還元剤の適当な例としては、金属（例えば、スズ、亜鉛、鉄など）と塩化アンモニウムまたは塩基（例えば、アンモニア、水酸化ナトリウムなど）との組合せ、金属（例えば、スズ、亜鉛、鉄など）または金属化合物（例えば、塩化クロム、塩化第一スズ、酢酸クロムなど）と有機または無機の酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など）との組合せ、水素化ホウ素アルカリ金属（例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウムなど）、水素化シアノホウ素アルカリ金属（例えば、水素化シアノホウ素ナトリウムなど）、水素化アルミニウムアルカリ金属（例えば、水素化アルミニウムリチウムなど）などが挙げられる。

接触還元を用いられる触媒の適当な例としては、慣用のもの、例えば、白金触媒（例えば、白金板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線など）、パラジウム触媒（例えば、パラジウム炭、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウムなど）、ニッケル触媒（例えば、還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど）、コバルト触媒（例えば、還元コバルト、ラネーコバルトなど）、鉄触媒（例えば、還元鉄、ラネー鉄など）、銅触媒（例えば、還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など）などが挙げられる。

この製造法における還元は、通常、水、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなど）、酢酸、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、その他反応に影響を及ぼさない有機溶媒、またはそれらの混合物などの溶媒中で行われる。前記還元剤が液状の場合は溶媒としても用いることができる。

反応は、冷却ないし加温または加熱下で行うことが好ましい。

#### 製造法4

目的化合物[Ig]またはその塩は、化合物[Ij]またはその塩を酸化反応に付することにより製造することができる。

この製造法における酸化は、チオ基をスルフィニル基またはスルホニル基に、

またはスルフィニル基をスルホニル基に酸化することのできる慣用の酸化剤を用いて慣用の方法によって行うことができる。

これらの酸化剤の適当な例としては、無機の過酸またはその塩（例えば、過ヨウ素酸、過硫酸など）またはそれらのナトリウムおよびカリウム塩、有機の過酸またはその塩（例えば、過安息香酸、3-クロロ過安息香酸、過ギ酸、過酢酸、クロロ過酢酸、トリフルオロ過酢酸など、またはそれらのナトリウムまたはカリウム塩など）、オゾン、過酸化水素、尿素-過酸化水素などが挙げられる。

この反応は、周期律表の第VI族またはVII族金属を含む化合物、例えば、タングステン酸、モリブデン酸、バナジウム酸またはそれらのアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウムなど）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、マグネシウムなど）またはアンモニウムなどとの塩、あるいは五酸化バナジウムなどの存在下で行うことが望ましい。

この酸化反応は、通常、水、酢酸、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、その他この反応に影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、通常、室温または冷却下で反応は行われる。

#### 製造法5

目的化合物[Ik]またはその塩は、化合物[Ii]またはその塩をハロゲン化することにより製造することができる。

この反応におけるハロゲン化剤の適当な例としては、慣用のもの、例えば、ハロゲン（例えば、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化スルフル（例えば、塩化スルフル、臭化スルフルなど）、N-ハロスクシンイミド（例えば、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミドなど）、過ハロゲン化ハロゲン化水素酸ピリジニウム（例えば、過臭化臭酸ピリジニウム、過塩化塩酸ピリジニウムなど）、過ハロゲン化四級アンモニウム（例えば、過臭化フェニルトリメチルアンモニウムなど）、ω-トリハロアセトフェノン（例えば、ω-トリブromoアセトフェノンなど）、臭化第二銅または臭化カリウム、オキシ塩化セレンなどが挙げられる。これらのハロゲン化剤は、使用する原料化合物[Ii]の種類に応じて選択することができる。

この反応は、通常、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素、酢酸、ハロゲン化水素（例えば、臭化水素、塩化水素など）と酢酸との混合物、水、ジメチルホルムアミドなどの慣用の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、通常、冷却下、室温または加温ないし加熱下で反応は行われる。

#### 製造法6

目的化合物[Ia]またはその塩は、化合物[Ib]またはそのアミノ基における反応性誘導体またはその塩を、アシル化することにより製造することができる。

化合物[Ib]のアミノ基における反応性誘導体の適当な例としては、アミド化に用いられる慣用のもの、例えば、化合物[Ib]とカルボニル化合物との反応によって生成したシッフ塩基型のイミノ化合物またはそのエナミン型互変異性体、化合物[Ib]とトリメチルシリルアセトアミド、ビス（トリメチルシリル）アセトアミドなどのシリル化合物との反応によって生成したシリル誘導体、化合物[Ib]と三塩化磷またはホスゲンとの反応によって生成した誘導体などが挙げられる。

この反応に用いられるアシル化剤の適当な例としては、有機の酸、例えば、アルカン酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸など）、ハロゲン原子を有していてもよいアレンカルボン酸（例えば、安息香酸、トルエンカルボン酸など）、低級アルカンスルホン酸（例えば、メタンスルホン酸など）、ハロゲン原子を有していてもよいアリルイソシアネート（例えば、フェニルイソシアネートなど）およびそれらの反応性誘導体が挙げられる。

反応性誘導体の適当な例としては、慣用のもの、例えば、酸ハライド（例えば、酸塩化物、酸臭化物など）、酸アジド、酸無水物、活性アミド、活性エステルなどが挙げられる。アシル化剤として遊離酸を用いる場合、アシル化反応は、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどの慣用の縮合剤の存在下に行うことが望ましい。

この反応は、通常、水、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジオキサン、ピリジン、塩化メチレン、N,N-ジメチルホルムアミドなど、反応に影響を及ぼさない溶媒中で行われる。



(7)

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

#### 製造法7

目的化合物 [I e] またはその塩は、化合物 [I c] またはそのアミノ基における反応性誘導体またはその塩をアシル化することによって製造することができる。

アミノ基における反応性誘導体の適当な例としては、製造法6で例示したものを参照することができる。

この反応は、製造法6と実質的に同様に行われるので、この反応の反応様式および反応条件（例えば、アシル化剤、溶媒、反応温度など）は製造法6で説明したものを参照することができる。

#### 製造法8

目的化合物 [I d] またはその塩は、化合物 [II] またはその塩を、ヒドロキシルアミン誘導体 [VII] またはその塩と反応させることにより製造することができる。

ヒドロキシルアミン誘導体 [VII] の塩の適当な例としては、ハロゲン化水素酸塩（例えば、塩酸塩など）が挙げられる。

この反応は、通常、水、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなど）、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、その他反応に影響を及ぼさない有機溶媒などの慣用の溶媒中で行われる。化合物 [VII] が固体の場合、溶媒として用いることもできる。

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加熱または加熱下で反応は行われる。原料化合物 [II] 中の化合物 [II'] またはその塩の製造法を次に詳細に説明する。

#### 製造法A

化合物 [II'] またはその塩は、化合物 [IV] またはその塩を、ハロゲン化することにより製造することができる。

化合物 [II'] および [IV] の塩の適当な例としては、目的化合物 [I] で例示したのと同じものが挙げられる。

この反応は、製造法5と実質的に同様に行われるので、この反応の反応様式および反応条件（例えば、ハロゲン化剤、溶媒、反応温度など）は製造法5で説明

したものを参照することができる。

目的化合物 [I] およびその塩として許容される塩は治療的に投与する場合、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、糖衣錠、マイクロカプセル剤、カプセル剤、坐剤、液剤、懸濁剤、乳剤、シロップなどの慣用の医薬組成物の形で使用される。必要な場合、増量剤ないし崩壊剤（例えば、ショ糖、乳糖、デンプン、結晶性セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、合成珪酸アルミニウムなど）、結合剤（例えば、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアガム、ポリエチレングリコールなど）、着色剤、甘味剤、増量剤（例えば、ステアリン酸マグネシウムなど）などを前記組成物に加えることができる。

この発明の前記組成物の投与量は、患者の年齢、体重、症状などに応じて増減するが、一般には、経口投与の場合、目的化合物 [I] またはその塩として1mgないし1g、重ましくは10mgないし100mgの一日量を1ないし3分割して投与される。典型的な単位投与量としては、5mg、10mg、20mg、50mg、100mgなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

#### 【発明の効果】

この発明の目的化合物およびその塩として許容される塩は、リウマチ（例えば、リウマチ性関節炎など）、胃炎、血小板減少症（例えば、特発性血小板減少性紫斑病、結核性血小板減少性紫斑病、抗凝薬剤（例えば、マイトマイシンCなど）の副作用による血小板減少症など）、腫瘍、抗腫瘍剤の投与による副作用（例えば、体重の減少など）などの治療および予防に有用である。

以下に、目的化合物 [I] の有用性を示すため、目的化合物 [I] の抗リウマチ作用、抗胃炎作用、血小板数増加作用、および抗腫瘍剤の投与による副作用に対する軽減作用を説明する。

#### 抗リウマチ作用

##### 試験1 マウスにおけるコラーゲン誘起性関節炎に対する効果

##### 方法：

各群10匹の雄性DBA/1マウスを用いた。タイプIIウシコラーゲンを0.1M酢酸

に溶解し、フロイントの完全アジュバント（CFA）に乳化した。このCFAに乳化したタイプIIコラーゲン125μgをマウスの尾根部に皮下投与し初回抗原刺激した。同じ方法で21日後に誘発した。誘発日から薬物を1日1回8週間経口投与し、週1回、関節炎の肉眼症状を検査した。薬物の効果を判定するために関節炎指数を用いた。関節炎指数は各肢に0-3の重症度評価点を与え、関節腫脹と紅斑（1点）、目に見える関節障害（2点）、認めうる関節強度（3点）とし、四肢の点数を合計して得た。

##### 結果：

化合物	用量 (mg/kg)	抑制率 (%)
実施例11	100	51
実施例14	100	57
実施例15	100	35
実施例18	100	44
実施例21	100	31

#### 抗胃炎作用

##### 試験2 慢性GVH反応（胃炎）に対する効果

##### 方法：

6週齢の雌（57BL/6×DBA/2）F<sub>1</sub>とDBA/2マウスを用いた。対照移植植片（GVH）反応は（57BL/6×DBA/2）F<sub>1</sub>マウスにDBA/2脾細胞を5日間の間隔において2回注射して惹起させた。1回の注射には5×10<sup>7</sup>個の細胞が含まれていた。2回目の細胞注射後8日目から、薬物を1日1回8週間経口投与した。胃炎の判定のため、最終細胞注射後8週目に蛋白尿を測定した。尿中血清アルブミン濃度はウサギ抗マウス血清アルブミン抗血清を用いて一元免疫拡散法で測定した。各群10匹のマウスを用いた。化合物の抗胃炎作用は尿中アルブミンの抑制率で表わした。

##### 結果：

化合物	投与量 (mg/kg)	尿中アルブミン 抑制率(%)
実施例11	100	96
実施例14	100	90
実施例15	100	98
実施例18	100	70
実施例20	100	74
実施例21	100	78

#### 血小板数増加作用

##### 試験3 マイトマイシンCによって減少した血小板数に対する増加効果

##### 方法：

試験化合物を6-7週齢の雄性ddymマウスに、1日1回5日間経口投与した。動物は1群10匹として用いた。マイトマイシンC（以後MMCという）を3.2mg/kgの用量で試験化合物の初回投与後0、2、4日目にマウスに静脈内投与した。試験化合物の最終投与後5日目にマウスの腹腔から採血し、自動血液分析計で血小板数を数えた。各群の血小板数は試験化合物非投与群の血小板数に対する百分率として計算した。

##### 結果：

化合物	投与量 (mg/kg)	血小板数 (%)
実施例8	32	164
実施例9	32	150
実施例15	32	184
実施例16	32	154
実施例18	32	210
実施例12	32	135

#### 抗腫瘍剤の投与による副作用に対する軽減作用

##### 試験4 MMC投与によって減少した体重の回復効果

##### 方法：

試験化合物を6-7週齢の雄性ddymマウスに1日1回5日間経口投与した。効

(8)

物は1群10匹として用いた。3.2mg/kgのMNCを、試験化合物の初回投与後0、2、4日目にマウスに経口投与した。マウスの体重を、試験化合物の初回投与の0日と8日に測定した。

上記のMNCのみを投与した試験化合物非投与群の体重を同様に、0日と8日目に測定し、対照とした。

結果：

	試験化合物 の投与量 (mg/kg)	体 重 (g)	
		0日目	8日目
MNCと実施例 15の化合物投与	100	32.7	31.1
MNCと実施例 16の化合物投与	100	32.6	31.1
MNCと実施例 42の化合物投与	100	32.6	30.2
MNC投与 (試 験化合物の投 与なし)	—	32.6	28.6

(10匹の平均)

を採取し、エチルエーテルで洗浄後、減圧下に乾燥して、2-アミノ-5-プロモ-4-メチルチアゾール塩酸塩(4.1g、収率：89.1%)を得る。

融点：175-178℃(分解)

IR (KBr)：3200, 2500-2700, 1635  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm)：2.14 (3H, s), 8.90 (3H, br s)

Mass：M<sup>+</sup> 195, M<sup>+</sup> 195, M<sup>+</sup> 194, M 193, n/e 192, 191, 149, 123, 113

#### 参考例1

2-アセトアミド-5-(2,4-ジフルオロフェニルチオ)チアゾール(14.8g)をエタノール(150ml)と濃塩酸(15ml)の混合物に加え、これを撹拌下1.5時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を氷冷撹拌下水酸化ナトリウム水溶液でpH12に調整する。混合物を酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥する。有機層を減圧濃縮して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル、230-400メッシュ、半井：300g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(100：1)で溶出する。目的化合物を含む部分を合わせ、減圧乾燥して、2-アミノ-5-(2,4-ジフルオロフェニルチオ)チアゾール(6.26g、収率：49.6%)を得る。

融点：116-117℃

IR (KBr)：3410, 3090, 1625, 1600, 1515  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm)：7.07-7.75 (6H, m)

Mass：M<sup>+</sup> 246, M 244, n/e 157

#### 参考例2

2-アセチルアミノ-5-(4-メトキシフェニルチオ)チアゾール(1.7g)をエタノール(40ml)と6N塩酸(6ml)の混合物に加え、これを撹拌下4時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を氷冷下水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整する。析出物を採取し、水洗後、エタノールから再結晶して、2-アミノ-5-(4-メトキシフェニルチオ)チアゾール(1.25g、収率：85.8%)を得る。

融点：119-120℃

以下に、本発明を製造例および実施例によりさらに詳細に説明する。

#### 製造例1

2-アセチルアミノ-4-ヒドロキシメチルチアゾール(7.0g)とN-クロロスクシンイミド(6.5g)の酢酸(70ml)中混合物を撹拌下40℃で3.5時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。混合物を酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合物(1：1)で抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶液を減圧濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルで粉末化する。析出物を採取し、イソプロピルエーテルで洗浄後、減圧下に乾燥して、2-アセチルアミノ-5-クロロ-4-ヒドロキシメチルチアゾール(7.3g、収率：78.5%)を得る。

融点：145-146℃

IR (KBr)：3150, 1690, 1550, 1285  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm)：2.17 (3H, s), 4.17 (2H, d, J=5Hz), 5.17

(1H, t, J=5Hz)

Mass：M<sup>+</sup> 208, M<sup>+</sup> 207, M 206, n/e 164, 147, 135

#### 製造例2

2-アミノ-4-メチルチアゾール塩酸塩(1.5g)とN-クロロスクシンイミド(1.6g)の酢酸(150ml)中混合物を撹拌下40℃で5.5時間加熱する。反応混合物を水に注ぎ、溶液を炭酸水素ナトリウムでpH8.5に調整する。混合物をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物(1：1)で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶液を減圧濃縮して、2-アミノ-5-クロロ-4-メチルチアゾール(1.4g、収率：94.6%、油状物)を得る。

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm)：2.09 (3H, s), 7.00 (2H, br s)

Mass：M<sup>+</sup> 150, M<sup>+</sup> 149, M 148, n/e 133, 113, 99

#### 製造例3

2-アミノ-4-メチルチアゾール塩酸塩(3.0g)の酢酸(20ml)溶液に、N-プロモスクシンイミド(4.0g)を撹拌下室温で一度に加える。混合物を室温で1.5時間撹拌し、反応混合物をイソプロピルエーテルに氷冷下で注ぐ。析出物

IR (KBr)：3400, 3275, 3100, 1635, 1595, 1520, 1460, 1240  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm)：3.73 (3H, s), 6.91 (2H, d, J=5Hz), 7.17 (1H, s),

7.21 (2H, d, J=9Hz), 7.39 (2H, s)

Mass：M<sup>+</sup> 239, M 238, n/e 206, 196, 161

#### 実施例1

2-アミノ-4-(4-アミノベンゾイル)チアゾール(6g)と塩酸メトキシアミン(13g)のメタノール(800ml)中混合物を、室温で16時間撹拌する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加える。溶液を氷冷下10%炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8.5に調整する。析出物を採取し、水洗後、エタノールから再結晶して、2-アミノ-4-[(4-アミノフェニル)メトキシイミノメチル]チアゾール(4.9g、収率：72.1%)を得る。

融点：181-183℃

IR (KBr)：3350, 3100, 1605, 1510, 1380  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm)：3.73 (3H, s), 5.29 (2H, s), 6.45 (2H, d, J=9Hz),

6.95 (1H, s), 7.00 (2H, d, J=5Hz)

Mass：M<sup>+</sup> 249, M 248, n/e 217, 203

#### 実施例2

2-アセチルアミノ-4-クロロメチルチアゾール(1.9g)、4-ニトロチオフェノール(1.6g)および炭酸カリウム(2.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)中混合物を、撹拌下100℃で3時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。析出物を採取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アセチルアミノ-4-(4-ニトロフェニルチオメチル)チアゾール(2.95g、収率：95.5%)を得る。

融点：165-166℃

IR (KBr)：3150, 1655, 1595, 1545, 1500, 1335, 1290  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm)：2.17 (3H, s), 4.67 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.60

(2H, d, J=8Hz), 8.17 (2H, d, J=8Hz)

(9)

Mass:  $M^{+1}$  310,  $M$  309,  $m/e$  267, 246, 155, 124, 113**実施例3**

2-アセチルアミノ-4-(4-ニトロフェニルチオメチル)チアゾール (11 g) と塩化アンモニウム (2 g) をテトラヒドロフラン (200ml)、エタノール (200ml) および水 (100ml) の混合物に加え、これに鉄粉 (17 g) を攪拌下80℃で滴下する。混合物を攪拌下3時間還流する。反応混合物を吸引濾過し、母液を減圧濃縮後、残渣を水で粉末化する。析出物を採取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アセチルアミノ-4-(4-アミノフェニルチオメチル)チアゾール (9.3 g、収率: 93.6%) を得る。

IR (KBr): 3400, 3250, 3150, 1690, 1545, 1370, 1220  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (DMSO- $d_6$ , 90MHz, ppm): 2.10 (3H, s), 3.90 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.50 (2H, d, J=8Hz), 6.70 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=8Hz), 12.10 (1H, s)

Mass:  $M^{+1}$  280,  $M$  279,  $m/e$  235, 220, 215, 205**実施例4**

2-アセチルアミノ-4-(4-アミノフェニルチオメチル)チアゾール (9.0 g) の酢酸エチル (300ml) 溶液に3-クロロ過安息香酸 (17 g) を攪拌下5℃で滴下する。混合物を室温で16時間攪拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶液を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル (シリカゲル60, 70-230メッシュ; メルク: 300 g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (10:1) で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アセチルアミノ-4-(4-アミノフェニルチオメチル)チアゾール (4.85 g、収率: 48.5%) を得る。

融点: 135-137℃

IR (KBr): 3450, 3350, 3200, 1680, 1635, 1595, 1550, 1300  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm): 2.17 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.17 (2H, s), 6.63 (2H, d, J=8Hz), 6.90 (1H, s), 7.35 (2H, d, J=8Hz)

を攪拌下2時間還流する。反応混合物を吸引濾過し、母液を減圧濃縮する。残渣をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物 (1:1) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶液を減圧留去し、残渣をクロロホルムで粉末化する。析出物を採取し、エーテルで洗浄後、減圧下に乾燥して、2-アミノ-4-(4-アミノフェニルチオメチル)チアゾール (10.80 g、収率: 73.0%) を得る。

融点: 130-132℃

IR (KBr): 3425, 3350, 1630, 1605, 1595, 1535, 1495, 1440, 1380, 1340, 1280  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (DMSO- $d_6$ , 90MHz, ppm): 3.70 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.10 (1H, s), 6.45 (2H, d, J=9Hz), 6.85 (2H, s), 7.00 (2H, d, J=9Hz)

Mass:  $M^{+1}$  238,  $M$  237,  $m/e$  204, 124, 113**実施例5**

2-アミノ-4-(4-アミノフェニルチオメチル)チアゾール (5.1 g) をジクロロメタン (200ml) とN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) の混合物に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (4.9 g) のジクロロメタン (100ml) 溶液を攪拌下5℃で滴下する。混合物を5℃で1.5時間攪拌する。析出物を採取し、酢酸エチルで洗浄後、減圧下に乾燥して固形物を得る。これをエタノールから再結晶して、2-アミノ-4-(4-アミノフェニルチオメチル)チアゾール (4.70 g、収率: 86.3%) を得る。

IR (KBr): 3350-3100, 1620, 1600, 1500, 1380, 1300  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm): 3.87 (2H, s), 6.27 (2H, s), 6.67 (2H, d, J=9Hz), 7.00 (2H, s), 7.30 (2H, d, J=9Hz), 7.67 (1H, s)

Mass:  $M^{+1}$  254,  $M$  253,  $m/e$  237, 205, 156, 139**実施例9**

2-アミノ-4-(4-アミノフェニルチオメチル)チアゾール (2.8 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (30ml) 溶液に3-クロロ過安息香酸 (2.6

**実施例5**

2-アセチルアミノ-4-(4-アミノフェニルチオメチル)チアゾール (4.8 g) を酢酸 (35ml) と6 N塩酸 (10ml) の混合物に溶解し、この溶液を攪拌下2.5時間還流する。反応混合物を氷水中に注ぎ、溶液を攪拌下10%炭酸水素ナトリウム水溶液でpH 9に調整する。析出物を採取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アミノ-4-(4-アミノフェニルチオメチル)チアゾール (2.50 g、収率: 60.2%) を得る。

融点: 203-206℃ (分解)

IR (KBr): 3450, 3350, 1630, 1595, 1530, 1380  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm): 4.20 (2H, s), 6.03 (2H, s), 6.27 (1H, s), 6.57 (2H, d, J=8Hz), 6.85 (2H, s), 7.33 (2H, d, J=8Hz)

Mass:  $M$  269,  $m/e$  205, 162, 140, 113**実施例6**

4-ニトロチオフェノール (9.3 g)、2-アミノ-4-クロロメチルチアゾール塩酸塩 (11 g) および炭酸カリウム (20 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (200ml) 中混合物を、攪拌下85-90℃で5時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。析出物を採取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アミノ-4-(4-ニトロフェニルチオメチル)チアゾール (15.80 g、収率: 98.6%) を得る。

IR (KBr): 3400, 3100, 1630, 1530, 1340  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm): 4.23 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.03 (2H, s), 7.63 (2H, d, J=9Hz), 8.20 (2H, d, J=9Hz)

Mass:  $M^{+1}$  268,  $M$  267,  $m/e$  237, 177, 113**実施例7**

2-アミノ-4-(4-ニトロフェニルチオメチル)チアゾール (15 g) と塩化アンモニウム (2 g) をテトラヒドロフラン (100ml)、エタノール (150ml) および水の混合物に加え、これに鉄粉 (16 g) を攪拌下80℃で滴下する。混合物

を攪拌下5℃で滴下する。混合物を室温で2時間攪拌し、溶液を氷水に注ぐ。析出物を採取し、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄後、減圧下に乾燥して、2-アミノ-4-(4-アミノフェニルチオメチル)チアゾール (2.85 g、収率: 95.6%) を得る。

融点: 204-208℃ (分解)

IR (KBr): 3375, 3275, 3150, 1615, 1595, 1295, 1140  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm): 4.30 (2H, s), 6.10 (2H, s), 6.30 (1H, s), 6.67 (2H, d, J=8Hz), 6.95 (2H, s), 7.43 (2H, d, J=8Hz)

Mass:  $M$  269,  $m/e$  220, 205**実施例10**

2-アセチルアミノ-5-クロロチアゾール (5.3 g)、4-メルカプトピリジン (3.4 g) および炭酸カリウムのN,N-ジメチルホルムアミド (50ml) 中混合物を、攪拌下120℃で2.5時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。析出物を採取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アセチルアミノ-5-(4-ピリジルチオ)チアゾール (6.3 g、収率: 83.7%) を得る。

IR (KBr): 3150, 1690, 1580, 1300  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (DMSO- $d_6$ , 90MHz, ppm): 2.23 (3H, s), 7.10 (2H, d, J=6Hz), 7.80 (1H, s), 8.40 (2H, d, J=6Hz), 11.90 (1H, br s)

**実施例11**

2-アセチルアミノ-5-(4-ピリジルチオ)チアゾール (4.7 g)、酢酸 (35ml) および6 N塩酸 (10ml) の混合物を、攪拌下2時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を氷水に溶解する。溶液を氷水下に炭酸水素ナトリウム水溶液でpH 8.5に調整する。析出物を採取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アミノ-5-(4-ピリジルチオ)チアゾール (2.7 g、収率: 69.5%) を得る。

融点: 180-185℃ (分解)

IR (KBr): 3270, 3150, 1630, 1580, 1380  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (DMSO- $d_6$ , 90MHz, ppm): 7.13 (2H, d, J=6Hz), 7.30 (1H, s), 7.60 (2H, s),

(10)

8.40 (2H, d, J=6Hz)

Mass :  $M^{+1}$  210,  $M$  208,  $m/e$  188, 150, 131, 99**実施例12**

2-アミノ-5-(4-ピリジルチオ)チアゾール(4.0g)をクロロホルム(300ml)とN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)の混合物に加え、これに3-クロロ過安息香酸(4.5g)のクロロホルム(100ml)溶液を、攪拌下5℃で滴下する。混合物を氷冷下5℃で26時間攪拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶液を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ；メルク；250g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-5-(4-ピリジルスルフィニル)チアゾール(2.5g、収率：58.1%)を得る。

融点：193-195℃

IR (Nujol) : 3350, 3250, 1610, 1575, 1525, 1280, 1220  $cm^{-1}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm) : 7.02 (2H, d, J=6Hz), 7.87 (1H, s), 7.97 (2H, s),

8.40 (2H, d, J=6Hz)

Mass :  $M$  225,  $m/e$  209, 177, 147, 131**実施例13**

2-アセチルアミノ-5-クロロチアゾール(5.3g)、2-メルカプトピリジン(3.5g)および炭酸カリウム(6.2g)のN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)中混合物を、攪拌下130℃で3.5時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。析出物を採取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アセチルアミノ-5-(2-ピリジルチオ)チアゾール(5.70g、収率：76.0%)を得る。

融点：185-188℃(分解)

IR (Nujol) : 3150, 1695, 1575, 1300, 1250, 1230  $cm^{-1}$ IR (Nujol) : 3300, 3150, 1630, 1575, 1270, 1225  $cm^{-1}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 90MHz, ppm) : 7.40-7.60 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.73 (2H, s),

7.90-8.20 (2H, m), 8.60 (1H, m)

Mass :  $M$  225,  $m/e$  209, 147, 115**実施例14**

2-アミノ-5-(2-ピリジルチオ)チアゾール(5.7g)のクロロホルム(450ml)溶液に、3-クロロ過安息香酸(15g)のクロロホルム(100ml)溶液を、攪拌下5℃で滴下する。混合物を室温で16時間攪拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶液を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ；メルク；100g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの(10:1)の混合溶媒で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-5-(2-ピリジルスルホニル)チアゾール(2.2g、収率：33%)を得る。

融点：178-182℃(分解)

IR (Nujol) : 3375, 3300, 3150, 1645, 1610, 1525, 1320, 1220  $cm^{-1}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm) : 7.55-7.80 (2H, m), 8.00-8.30 (4H, m), 8.77

(1H, m)

Mass :  $M^{+1}$  242,  $M$  241,  $m/e$  177, 156, 135**実施例15**

2-アセトアミド-5-クロロチアゾール(14.3g)、2-メルカプトピリジン(10g)および無水炭酸カリウム(22.4g)のN,N-ジメチルホルムアミド(280ml)中混合物を、150℃で1時間攪拌する。反応混合物を氷冷攪拌下水に注ぐ。混合物を酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥する。有機層を減圧濃縮して固形物を得る。これを水で粉末化して析出物を採取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アセトアミド-5-(2-ピリミジニルチオ)チアゾール(12.30g、収率：60.2%)を得る。

融点：225℃(分解)

IR (Nujol) : 3170, 1645, 1555, 1310  $cm^{-1}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm) : 2.20 (3H, s), 7.83 (1H, t, J=4Hz), 7.70 (1H, s),NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm) : 2.20 (3H, s), 7.00-7.40 (2H, m), 7.70-7.90

(2H, m), 8.50 (1H, m), 12.40 (1H, s)

Mass :  $M^{+1}$  252,  $M$  251,  $m/e$  209, 176, 167**実施例16**

2-アセチルアミノ-5-(2-ピリジルチオ)チアゾール(5.0g)を酢酸(50ml)と6N塩酸(10ml)の混合物に加え、これを攪拌下2時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8.5に調整し、次いで混合物を酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶液を減圧留去し、残渣をエタノール中塩酸溶液で粉末化する。析出物を採取し、イソプロピルエーテルで洗浄後、減圧下で乾燥して、2-アミノ-5-(2-ピリジルチオ)チアゾール二塩酸塩(4.60g、収率：85.8%)を得る。

融点：220-225℃(分解)

IR (Nujol) : 2550-2300, 1620, 1595  $cm^{-1}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm) : 7.20-7.60 (2H, m), 7.70-8.00 (4H, m), 8.55

(1H, m), 10.50 (3H, br s)

Mass :  $m/e$  209, 187, 167, 123**実施例17**

2-アミノ-5-(2-ピリジルチオ)チアゾール二塩酸塩(4.0g)のクロロホルム(100ml)溶液に、3-クロロ過安息香酸(5.0g)のクロロホルム(100ml)溶液を、攪拌下5℃で滴下する。混合物を5℃で1.5時間攪拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶液を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ；メルク；100g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの(10:1)の混合溶媒で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-5-(2-ピリジルスルフィニル)チアゾール(3.4g、収率：78.9%)を得る。

融点：200-202℃(分解)

8.68 (2H, d, J=4Hz), 12.33 (1H, br s)

Mass :  $M^{+2}$  254,  $M^{+1}$  253,  $M$  252,  $m/e$  210, 168**実施例18**

参考例1と同様にして、2-アセトアミド-5-(2-ピリミジニルチオ)チアゾールから、2-アミノ-5-(2-ピリミジニルチオ)チアゾール(2.02g、収率：22.0%)を得る。

融点：175-177℃

IR (Nujol) : 3270, 3100, 1655, 1665, 1555, 1540  $cm^{-1}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm) : 7.13-7.57 (4H, m), 8.40-8.77 (2H, m)Mass :  $M^{+2}$  212,  $M^{+1}$  211,  $M$  210,  $m/e$  168, 124**実施例19**

2-アセチルアミノ-5-クロロチアゾール(5.3g)、1-メチル-2-メルカプトイミダゾール(3.6g)および炭酸カリウム(6.2g)のN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)中混合物を、攪拌下130℃で6.5時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。析出物を採取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アセチルアミノ-5-(1-メチルイミダゾール-2-イルチオ)チアゾール(6.95g、収率：91.2%)を得る。

融点：155-160℃(分解)

IR (Nujol) : 3400, 1690, 1565, 1300  $cm^{-1}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 90MHz, ppm) : 2.10 (3H, s), 3.70 (2H, s), 6.90 (1H, s), 7.26

(1H, s), 7.50 (1H, s)

Mass :  $M^{+1}$  253,  $M$  254,  $m/e$  212, 179, 170, 114**実施例20**

2-アセチルアミノ-5-(1-メチルイミダゾール-2-イルチオ)チアゾール(7.0g)を酢酸(100ml)と6N塩酸(20ml)の混合物に溶解し、これを攪拌下3.5時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8に調整する。析出物を採取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-

(11)

アミノ-5-(1-メチルイミダゾール-2-イルチオ)チアゾール(4.9g、収率:83.9%)を得る。

融点:180-190℃(分解)

IR (ν<sub>max</sub>): 3300, 3150, 1620, 1530, 1280, 1220 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHz, ppm): 3.77 (3H, s), 7.03 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.37 (1H, s)

Mass: M<sup>+</sup> 213, M 212, m/e 179, 170, 126, 114

#### 実施例21

2-アミノ-5-(4-ピリシルチオ)チアゾール(2.5g)とピリジン(8g)のN,N-ジメチルホルムアミド(25ml)中混合物に、4-フルオロベンゾイルクロリド(2.7g)を氷冷撹拌下5℃で滴下する。混合物を氷冷下5℃で4時間撹拌する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。析出物を回収し、水洗後、減圧下で乾燥して、2-(4-フルオロベンゾイルアミノ)-5-(4-ピリシルチオ)チアゾール(2.5g、収率:63.1%)を得る。

融点:220-225℃(分解)

IR (ν<sub>max</sub>): 3150, 1670, 1605, 1587, 1550, 1295, 1230 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHz, ppm): 7.10-7.67 (4H, m), 7.95 (1H, s), 8.10-8.60 (4H, m), 12.85 (1H, s)

Mass: M<sup>+</sup> 332, M 331, m/e 209, 123, 95

#### 実施例22

4-クロロメチル-2-ホルミルアミノチアゾール(1.86g)、4-メルカプトピリジン(1.23g)および炭酸カリウム(1.8g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)中混合物を、撹拌下100℃で2時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。析出物を回収し、水洗後、減圧下で乾燥して、2-ホルミルアミノ-4-(4-ピリシルチオメチル)チアゾール(1.7g、収率:68.0%)を得る。

融点:182-184℃

Mass: M<sup>+</sup> 259, M<sup>+</sup> 258, M 257, m/e 220, 147, 111

#### 実施例23

4-クロロメチル-2-ホルミルアミノチアゾール(1.76g)、4-ニトロチオフェノール(1.7g)および炭酸カリウム(1.8g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)中混合物を、撹拌下100℃で加熱する。反応混合物を氷水に注ぎ、5℃で1時間撹拌する。析出物を回収し、水洗後、減圧下で乾燥して、2-ホルミルアミノ-4-(4-ニトロフェニルチオメチル)チアゾール(2.3g、収率:78%)を得る。

融点:158-160℃

IR (ν<sub>max</sub>): 3500, 1680, 1695, 1550, 1330 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHz, ppm): 4.40 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.56 (2H, d, J=8Hz),

8.10 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (1H, s)

Mass: M 295, m/e 265, 141, 113

#### 実施例24

2-ホルミルアミノ-4-(4-ニトロフェニルチオメチル)チアゾール(2.2g)と塩化アンモニウム(0.5g)をテトラヒドロフラン(30ml)、エタノール(50ml)および水(10ml)の混合物に加え、これに炭粉を撹拌下80℃で滴下する。混合物を撹拌下2時間濃縮する。反応混合物を吸引濾過し、残渣を水で粉末化する。析出物を回収し、水洗後、減圧下で乾燥して、2-ホルミルアミノ-4-(4-アミノフェニルチオメチル)チアゾール(1.6g、収率:81%)を得る。

融点:180-182℃

IR (ν<sub>max</sub>): 3350, 3300, 1680, 1625, 1600, 1325, 1290 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHz, ppm): 4.00 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.57 (2H, d, J=8Hz),

6.83 (1H, s), 7.10 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (1H, s)

Mass: M<sup>+</sup> 266, M 265, m/e 237, 205, 141, 124

#### 実施例25

IR (ν<sub>max</sub>): 1675, 1650, 1585, 1580, 1270 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHz, ppm): 4.30 (2H, s), 7.16 (1H, s), 7.33 (2H, d, J=6Hz),

8.33 (2H, d, J=6Hz), 8.45 (1H, s)

Mass: M<sup>+</sup> 252, M 251, m/e 223, 155, 141, 113

#### 実施例26

2-ホルミルアミノ-4-(4-ピリシルチオメチル)チアゾール(1.6g)とN-クロロスクシンイミド(1.5g)の酢酸(25ml)中混合物を、撹拌下40-50℃で5時間加熱し、次いで室温で16時間静置する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で粉末化する。析出物を回収し、水洗後、減圧下で乾燥して、5-クロロ-2-ホルミルアミノ-4-(4-ピリシルチオメチル)チアゾール(0.85g、収率:46.8%)を得る。

融点:200-203℃(分解)

IR (ν<sub>max</sub>): 1680, 1665, 1587, 1300 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHz, ppm): 4.37 (2H, s), 7.40 (2H, d, J=6Hz), 7.47 (2H, d, J=6Hz), 8.53 (1H, s), 12.50 (1H, s)

Mass: M<sup>+</sup> 288, M<sup>+</sup> 287, M<sup>+</sup> 286, M 285, m/e 256, 250, 175, 147

#### 実施例27

5-クロロ-2-ホルミルアミノ-4-(4-ピリシルチオメチル)チアゾール(4.9g)をエタノール(25ml)、テトラヒドロフラン(20ml)および塩酸(7ml)の混合物に溶解し、これを室温で4時間撹拌する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液を用いてpH 8に調整する。析出物を回収し、水洗後、減圧下で乾燥して、2-アミノ-5-クロロ-4-(4-ピリシルチオメチル)チアゾール(0.26g、収率:56.6%)を得る。

IR (ν<sub>max</sub>): 3350, 3250, 1685, 1530 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHz, ppm): 4.13 (2H, s), 7.33 (2H, d, J=6Hz), 7.43 (2H, s),

8.50 (2H, d, J=6Hz)

無水酢酸(1.84g)とギ酸(0.9g)の混合物を、撹拌下50℃で0.5時間加熱する。溶液を室温まで冷却し、これに2-ホルミルアミノ-4-(4-アミノフェニルチオメチル)チアゾール(1.6g)を加える。混合物を室温で4.5時間撹拌後、氷水に注ぐ。析出物を回収し、水洗後、減圧下で乾燥して、2-ホルミルアミノ-4-(4-ホルミルアミノフェニルチオメチル)チアゾール(1.7g、収率:96.7%)を得る。

融点:195-197℃(分解)

IR (ν<sub>max</sub>): 3150, 1680, 1660, 1595, 1525, 1310, 1280 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHz, ppm): 4.30 (2H, s), 7.10 (1H, s), 7.47 (2H, d, J=8Hz),

7.73 (2H, d, J=8Hz), 8.40 (1H, s), 8.60 (1H, s), 10.33 (1H, s), 12.20 (1H, s)

Mass: M<sup>+</sup> 294, M 293, m/e 265, 153, 141, 113

#### 実施例28

2-ホルミルアミノ-4-(4-ホルミルアミノフェニルチオメチル)チアゾール(2.9g)の酢酸(30ml)溶液にN-クロロスクシンイミドを撹拌下50℃で滴下する。混合物を撹拌下50℃で加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。混合物を酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合物(1:1)で抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶液を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:150g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む部分を合わせ、減圧濃縮して、5-クロロ-2-ホルミルアミノ-4-(4-ホルミルアミノフェニルチオメチル)チアゾール(2.0g、収率:61.2%)を得る。

融点:130-150℃(分解)

IR (ν<sub>max</sub>): 3350, 3200, 1710, 1690-1640, 1590 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 90MHz, ppm): 4.80 (2H, s), 7.25 (2H, d, J=8Hz), 7.56 (2H, d,

J=8Hz), 8.25 (1H, s), 8.50 (1H, s), 10.23 (1H, s), 12.57 (1H, s)

(12)

Mass : M 327, m/e 298, 292, 263, 234, 204

**実施例29**

5-クロロ-2-ホルミルアミノ-4-(4-ホルミルアミノフェニルチオ)チアゾール (3.5g) を塩酸 (9ml)、メタノール (30ml) およびテトラヒドロフラン (30ml) の混合物に溶解し、室温で4時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を氷冷攪拌下炭酸水素ナトリウム水溶液でpH 8に調整する。析出物を回収し、水洗後、減圧下に乾燥して、固形物を得る。これをシリカゲル (シリカゲル60、70-230メッシュ; メルク: 150g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (10:1) で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-4-(4-アミノフェニルチオ)メチル-5-クロロチアゾール (2.3g、収率: 79.3%) を得る。

融点: 158-163°C (分解)

IR (KBr): 3325, 3200, 3150, 1620, 1595, 1495, 1325, 1290  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (DMSO- $d_6$ , 60MHz, ppm): 4.33 (2H, s), 5.50 (2H, br s), 6.90 (2H, d, J=8Hz), 7.10 (2H, d, J=8Hz), 7.25 (2H, br s)

Mass : M 271, m/e 267, 236, 221, 204, 124

**実施例30**

2-アセチルアミノ-5-クロロ-4-ヒドロキシメチルチアゾール (1g)、4-メルカプトピリジン (0.6g) および炭酸カリウム (1g) のN,N-ジメチルホルムアミド (20ml) 中混合物を、攪拌下110°Cで8時間加熱する。反応混合物を水に注ぎ、吸液し過す。母液を酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合物 (1:1) で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶液を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル (シリカゲル60、70-230メッシュ; メルク: 75g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (10:1) で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アセチルアミノ-4-ヒドロキシメチル-5-(4-ピリジルチオ)チアゾール (0.90g、収率: 64.3%) を得る。

1-メチル-1,3,4-チアジアゾール (1.3g) および炭酸カリウム (2.0g) のN,N-ジメチルホルムアミド (40ml) 中混合物を、攪拌下120°Cで4時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加える。混合物をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物 (1:1) で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶液を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル (シリカゲル60、70-230メッシュ; メルク: 150g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (10:1) で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アセチルアミノ-5-(1-メチル-1,3,4-チアジアゾール-5-イルチオ)チアゾール (1.65g、収率: 60.7%) を得る。

融点: 242-244°C

IR (KBr): 3250, 1695, 1550, 1300  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 2.19 (3H, s), 2.63 (3H, s), 7.95 (1H, s), 12.58 (1H, s)

Mass : M<sup>+</sup> 273, M 272, m/e 230, 188, 155, 131**実施例34**

2-アセチルアミノ-5-(2-メチル-1,3,4-チアジアゾール-5-イルチオ)チアゾール (3.3g) をエタノール (70ml)、テトラヒドロフラン (50ml) および6N塩酸 (200ml) の混合物に加え、これを攪拌下6.5時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH 8.5に調整し、テトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物 (1:1) で抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。有機液を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル (シリカゲル60、70-230メッシュ; メルク: 150g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (10:1) で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-5-(2-メチル-1,3,4-チアジアゾール-5-イルチオ)チアゾール (0.85g、収率: 58.2%) を得る。

融点: 203-205°C (分解)

融点: 220-222°C (分解)

NMR (DMSO- $d_6$ , 90MHz, ppm): 2.16 (3H, s), 4.40 (2H, d, J=6Hz), 5.13 (1H, t, J=6Hz), 7.05 (2H, d, J=6Hz), 8.30 (2H, d, J=6Hz), 12.43 (1H, s)

Mass : M<sup>+</sup> 282, M 281, m/e 239, 220, 205, 188**実施例31**

2-アセチルアミノ-4-ヒドロキシメチル-5-(4-ピリジルチオ)チアゾール (3.0g) を塩酸 (8ml) とエタノール (100ml) の混合物に加え、これを攪拌下2.5時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をアセトンで粉末化する。析出物を回収し、イソプロピルエーテルで洗浄後、エタノールとイソプロピルエーテルの混合物から再結晶して、2-アミノ-4-ヒドロキシメチル-5-(4-ピリジルチオ)チアゾール二塩酸塩 (3.5g、収率: 75.3%) を得る。

融点: 231-237°C (分解)

IR (KBr): 3350, 2300, 1610, 1560  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (DMSO- $d_6$ , 90MHz, ppm): 4.30-4.55 (3H, m), 7.80 (2H, d, J=6Hz), 8.65 (2H, d, J=6Hz), 8.83 (4H, br s)

Mass : M 239, m/e 222, 210, 188

**実施例32**

実施例16と同様にして、2-アミノ-5-(4-ピリジルチオ)チアゾールから、2-アミノ-5-(4-ピリジルスルホニル)チアゾール (0.73g、収率: 17.1%) を得る。

融点: 217°C (分解)

IR (KBr): 3260, 3100, 1620, 1580, 1525  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (DMSO- $d_6$ , 90MHz, ppm): 7.73-7.86 (3H, m), 8.20 (2H, br s), 8.55 (2H, d, J=6Hz)

Mass : M<sup>+</sup> 243, M<sup>+</sup> 242, M 241, m/e 209, 195**実施例33**

2-アセチルアミノ-5-クロロチアゾール (1.76g)、5-メルカプト-2

IR (KBr): 3450, 3300, 3100, 1640, 1520, 1485, 1220  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 2.63 (3H, s), 7.42 (1H, s), 7.75 (2H, s)

Mass : M<sup>+</sup> 231, M 230, m/e 188, 154, 131, 113**実施例35**

2-アセチルアミノ-5-クロロチアゾール (1.76g)、5-メルカプト-1-メチル-1H-テトラゾール (1.2g) および炭酸カリウム (2g) のN,N-ジメチルホルムアミド (40ml) 中混合物を、攪拌下130°Cで3時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。析出物を回収し、水洗後、減圧下に乾燥して固形物を得る。これをシリカゲル (シリカゲル60、70-230メッシュ; メルク: 150g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (10:1) で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アセチルアミノ-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオ)チアゾール (2.1g、収率: 82.0%) を得る。

融点: 208-210°C

IR (KBr): 3450, 3250, 3150, 1690, 1665, 1550, 1295, 1225  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 2.17 (3H, s), 4.11 (3H, s), 7.89 (1H, s), 12.51 (1H, s)

Mass : M<sup>+</sup> 257, M 256, m/e 214, 173, 159, 131**実施例36**

2-アセチルアミノ-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオ)チアゾール (2.0g) をエタノール (20ml) および6N塩酸 (5ml) の混合物に加え、これを攪拌下4時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液でpH 8に調整する。析出物を回収し、水洗後、固形物をエタノールから再結晶して、2-アミノ-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオ)チアゾール (0.61g、収率: 48.5%) を得る。

融点: 186-188°C (分解)

IR (KBr): 3400, 3250, 3150, 1612, 1610, 1490, 1215  $\text{cm}^{-1}$

(13)

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 4.03 (3H, s), 7.38 (1H, s), 7.63 (2H, s)

Mass:  $M^{+1}$  215, M 214, m/e 131, 89, 83

#### 実施例37

2-アミノ-5-ブプロモチアゾール塩酸塩(2.2g)、4-アミノ-2-メルカプトピリジン(2.2g)および炭酸カリウム(6.5g)のN,N-ジメチルホルムアミド(100ml)中混合物を、撹拌下90℃で2.5時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加える。溶液をテトラヒドロフランと酢酸エチル(1:1)の混合物で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルグ:280g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して固形物を得る。これをエタノールで粉末化して、2-アミノ-5-(4-アミノピリジン-2-イルチオ)チアゾール(1.25g、収率:55.6%)を得る。

融点: 185-187℃(分解)

IR (KBr): 3450, 3300, 3175, 3100, 1645, 1630, 1580, 1545, 1340  $cm^{-1}$   
NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 6.16 (1H, d, J=6Hz), 6.99 (2H, s), 7.07 (1H, s),

7.32 (2H, s), 7.86 (1H, d, J=6Hz)

Mass:  $M^{+1}$  226, M 225, m/e 183, 139

#### 実施例38

2-アミノ-5-ブプロモ-4-メチルチアゾール塩酸塩(1.15g)、2-メルカプトピリジン(0.6g)および炭酸カリウム(1.7g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)中混合物を、撹拌下90℃で3.5時間加熱する。反応混合物を氷水に注ぐ。混合物をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物(1:1)で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルグ:100g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-ア

(50ml)の混合物に加え、これを5℃で3.5時間撹拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルグ:100g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-4-メチル-5-(2-ピリジルスルフィニル)チアゾール(0.95g、収率:52.2%)を得る。

融点: 190-193℃(分解)

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 2.38 (3H, s), 7.50-7.58 (1H, m), 7.70 (2H, s),

7.96 (1H, d, J=6Hz), 8.07-8.16 (1H, m), 8.6-8.63 (1H, s)

Mass:  $M^{+1}$  240, M 239, m/e 223, 191, 161, 129, 111

#### 実施例41

2-アセチルアミノ-5-ブプロモチアゾール(1.9g)、2-メルカプトイミダゾール(0.9g)および炭酸カリウム(1.5g)のN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)中混合物を、撹拌下90℃で2.5時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をメタノールで抽出する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルグ:150g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アセチルアミノ-5-(2-イミダゾリルチオ)チアゾール(1.8g、収率:87.4%)を得る。

融点: 230-235℃(分解)

IR (KBr): 3150, 3100, 1710, 1550, 1290  $cm^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 2.1 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.08 (2H, s), 7.6 (1H, s), 12.3 (1H, s)

Mass:  $M^{+1}$  241, M 240, m/e 198, 166, 100

#### 実施例42

2-アセチルアミノ-5-(2-イミダゾリルチオ)チアゾール(1.8g)を

ミノ-4-メチル-5-(2-ピリジニルチオ)チアゾール(0.65g、収率:58.0%)を得る。

融点: 165-170℃(分解)

IR (KBr): 3300, 3175, 1630, 1555, 1490, 1320  $cm^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 2.10 (3H, s), 7.24-7.33 (1H, m), 7.33 (2H, s), 8.64 (2H, d, J=5Hz)

Mass:  $M^{+1}$  225, M 224, m/e 209, 191, 182, 166, 145

#### 実施例39

2-アミノ-5-ブプロモ-4-メチルチアゾール塩酸塩(4.5g)、2-メルカプトピリジン(2.3g)および炭酸カリウム(7.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(100ml)中混合物を、撹拌下90℃で3時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加える。混合物をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルグ:300g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-4-メチル-5-(2-ピリジニルチオ)チアゾール(2.1g、収率:47.9%)を得る。

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 2.13 (3H, s), 6.97 (1H, m), 7.15 (1H, m),

7.28 (2H, s), 7.65 (1H, m), 8.40 (1H, m)

Mass:  $M^{+1}$  224, M 223, m/e 208, 190, 181, 145, 111

#### 実施例40

2-アミノ-4-メチル-5-(2-ピリジニルチオ)チアゾール(1.7g)および3-クロロロビン酸(1.8g)をクロロホルム(20ml)とジクロロメタン

塩酸(10ml)とエタノール(50ml)の混合物に加え、これを撹拌下5時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を冷却下炭酸水素ナトリウムでpH8.5に調整する。析出物を採取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アミノ-5-(2-イミダゾリルチオ)チアゾール(0.35g)を得る。母液をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物(1:1)で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルグ:100g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-5-(2-イミダゾリルチオ)チアゾール(0.55g)を得る。2-アミノ-5-(2-イミダゾリルチオ)チアゾールの総量は0.90g(収率:60.4%)である。

融点: 209-211℃(分解)

IR (KBr): 3450, 3300, 1630, 1620, 1315  $cm^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 7.05 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.36 (2H, s)

Mass:  $M^{+1}$  199, M 198, m/e 156, 139, 100

#### 実施例43

2-アセチルアミノ-5-ブプロモチアゾール(1.8g)、3-ヒドロキシ-2-メルカプトピリジン(1.3g)および炭酸カリウム(2.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(40ml)中混合物を、撹拌下90℃で3.5時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。混合物をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物(1:1)で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルグ:150g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アセチルアミノ-5-(3-ヒドロキシピリジン-2-イルチオ)チアゾール(2.4g、収率:89.0%)を得る。

融点: 235-238℃(分解)

IR (KBr): 3175, 1690, 1565, 1300  $cm^{-1}$



(14)

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 2.16 (3H, s), 7.02-7.17 (3H, m), 7.58 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=6Hz), 10.70 (1H, s), 12.30 (1H, s)  
Mass:  $M^{+1}$  268, M 257, m/e 225, 183, 127

**実施例44**

2-アセチルアミノ-5-(3-ヒドロキシビリジンを2-イリチオ)チアゾール(2g)をエタノール(40ml)、テトラヒドロフラン(20ml)および6N塩酸(13ml)の混合物に加え、これを攪拌下5時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8.5に調整し、テトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物(1:1)で抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して、2-アミノ-5-(3-ヒドロキシビリジンを2-イリチオ)チアゾール(1.15g、収率:68.9%)を得る。

融点: 128-130°C

IR (KBr): 3500, 3400, 3300, 1640, 1570, 1520, 1500, 1330, 1200  $cm^{-1}$   
NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 6.97-7.11 (3H, m), 7.29 (2H, s), 7.82 (1H, d, J=6Hz), 10.57 (1H, s)

Mass:  $M^{+1}$  226, M 225, m/e 183, 139, 100

**実施例45**

2-アミノ-5-(3-ヒドロキシビリジンを2-イリチオ)チアゾール(4.5g)をクロロホルム(100ml)、ジクロロメタン(200ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)の混合物に加え、これに3-クロロ過安息香酸(4.3g)のクロロホルム(50ml)溶液を攪拌下5°Cで滴下する。混合物を室温で5時間攪拌する。反応混合物を希塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄する。水層のpHを炭酸水素ナトリウムで5.7に調整し、テトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物(1:1)で抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:250g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロ

IR (KBr): 3400, 3300, 3125, 1630, 1530, 1490  $cm^{-1}$   
NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 7.80 (1H, s), 7.32-7.39 (1H, m), 7.55 (2H, s), 7.57-7.61 (1H, m), 8.40 (2H, d, J=7Hz)

Mass:  $M^{+1}$  210, M 209, m/e 167, 122, 99

**実施例46**

2-アミノ-5-(3-ビリジリチオ)チアゾール(3.0g)をジクロロメタン(100ml)とクロロホルム(100ml)の混合物に加え、これに3-クロロ過安息香酸(3.4g)のジクロロメタン(50ml)溶液を、攪拌下5°Cで滴下する。混合物を5°Cで3時間攪拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、水層をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物(1:1)で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をエタノールから再結晶して、2-アミノ-5-(3-ビリジルスルフィニル)チアゾール(1.2g、収率:37.2%)を得る。

融点: 178-179°C

IR (KBr): 3300, 3150, 1630, 1520, 1520, 1485, 1325, 1220  $cm^{-1}$   
NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 7.58-7.70 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.00 (2H, s), 7.98-8.05 (1H, m), 8.72 (2H, br s)

Mass:  $M^{+1}$  226, M 225, m/e 209, 177, 147

**実施例47**

2-アミノ-5-(3-ビリジルスルフィニル)チアゾール(1.6g)と3-クロロ過安息香酸(1.8g)をクロロホルム(150ml)、ジクロロメタン(50ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)の混合物に加え、これを室温で3時間攪拌する。反応混合物を希塩酸で抽出し、酢酸エチルで洗浄する。水層を炭酸水素ナトリウムでpH8.5に調整し、混合物をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物(1:1)で抽出する。有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をエタノールで粉末化して、2-アミノ-5-(3-ビリジルスルホニル)チアゾール(0.30g、収率:17.5%)を得る。

クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で抽出する。目的化合物を含む固分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-5-(3-ヒドロキシビリジンを2-イリチオ)チアゾール(0.65g、収率:12.2%)を得る。

融点: 155-158°C (分解)

IR (KBr): 3300, 3150, 1620, 1565, 1515, 1300  $cm^{-1}$   
NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 7.29-7.40 (2H, s), 7.59 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.15 (1H, br s)

Mass: m/e 225, 220, 205

**実施例48**

2-アセチルアミノ-5-プロモチアゾール(1g)、3-メルカプトビリジン塩酸塩(1g)および炭酸カリウム(1.5g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)中混合物を、攪拌下90°Cで4.5時間加熱する。反応混合物を氷水に注ぐ。析出物を回収し、水洗後、減圧乾燥して、2-アセチルアミノ-5-(3-ビリジリチオ)チアゾール(0.9g、収率:81.8%)を得る。

融点: 203-205°C (分解)

IR (KBr): 3170, 1700, 1570, 1300  $cm^{-1}$   
NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 2.16 (3H, s), 7.33-7.39 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=8Hz), 7.81 (1H, s), 8.42-8.54 (2H, m), 12.45 (1H, s)

Mass:  $M^{+1}$  252, M 251, m/e 209, 176, 167, 111

**実施例49**

2-アセチルアミノ-5-(3-ビリジリチオ)チアゾール(8.5g)をエタノール(160ml)、テトラヒドロフラン(50ml)および6N塩酸(100ml)の混合物に加え、これを攪拌下4時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8.5に調整し、析出物を回収し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アミノ-5-(3-ビリジリチオ)チアゾール(5.6g、収率:78.9%)を得る。

融点: 140-142°C

融点: 218-220°C (分解)

IR (KBr): 3420, 3300, 1650, 1520, 1310  $cm^{-1}$   
NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 7.63-7.70 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.20 (2H, s), 8.27 (1H, d, J=8Hz), 8.85 (1H, d, J=4Hz), 9.06 (1H, s)

Mass:  $M^{+1}$  242, M 241, m/e 177, 135, 99

**実施例50**

2-アセチルアミノ-5-プロモチアゾール(2.2g)、2-メルカプト-5-トリフルオロメチルビリジン(1.9g)および炭酸カリウム(2.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(40ml)中混合物を、攪拌下90°Cで4.5時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。析出物を回収し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アセチルアミノ-5-(5-トリフルオロメチルビリジン-2-イリチオ)チアゾール(3.2g、収率:100%)を得る。

融点: 165-170°C (分解)

IR (KBr): 3175, 1695, 1640, 1600, 1565, 1330  $cm^{-1}$   
NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 2.19 (3H, s), 7.21 (1H, d, J=12Hz), 7.83 (1H, s), 8.04-8.15 (1H, m), 8.18 (1H, br s), 12.53 (1H, s)

Mass:  $M^{+1}$  321, M 320, m/e 277, 235, 191

**実施例51**

2-アセチルアミノ-5-(5-トリフルオロメチルビリジン-2-イリチオ)チアゾール(3.2g)をエタノール(60ml)、テトラヒドロフラン(30ml)および6N塩酸(10ml)の混合物に加え、これを攪拌下3時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8.5に調整し、混合物をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物(1:1)で抽出後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:150g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で抽出する。目的化合物を含む固分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-5-(5-トリフル



(15)

オロメチルピリジン-2-イルチオ)チアゾール (2.1g、収率:75.8%)を得る。

融点: 135-138℃

IR (ν<sub>max</sub>): 3400, 3300, 3100, 1640, 1600, 1560, 1520, 1330 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz, ppm): 7.26 (1H, d, J=8Hz), 7.33 (1H, s), 7.66 (2H, s), 7.81 (1H, d, J=8Hz), 8.80 (1H, s)

Mass: M<sup>+</sup> 278, M 277, m/e 235, 191, 146, 131

#### 実施例52

2-アミノ-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イルチオ)チアゾール (0.6g) のジクロロメタン (20ml) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (0.6g) を攪拌下5℃で添加する。混合物を5℃で2時間攪拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶液を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル (シリカゲル60, 70-230メッシュ; メルク: 30g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (10:1) で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イルスルフィニル)チアゾール (0.52g、収率:81.9%)を得る。

融点: 144-145℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz, ppm): 7.82 (1H, s), 7.92 (2H, s), 8.21 (1H, d, J=8Hz), 8.56 (1H, d, J=8Hz), 9.08 (1H, s)

Mass: M 293, m/e 277, 245, 226, 179, 147

#### 実施例53

2-アセチルアミノ-5-ブromoチアゾール (2.3g)、4-アミノ-2-メルカプトピリジン (1.3g) および炭酸カリウム (2.0g) のN,N-ジメチルホルムアミド (50ml) 中混合物を、攪拌下90℃で2時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。析出物を回収し、水洗後、減圧下に乾燥して固形物を得る。これをシリカゲル (シリカゲル60, 70-230メッシュ; メルク: 200g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合

IR (ν<sub>max</sub>): 3450, 3350, 3125, 1675, 1510, 1230 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz, ppm): 5.45 (1H, d, J=7Hz), 7.30-7.40 (3H, s), 7.64 (1H, m)

Mass: m/e 220, 205, 132, 112

#### 実施例54

実施例41と同様にして、2-アセチルアミノ-5-ブromoチアゾールから、2-アセチルアミノ-5-(4-メチルピリジン-2-イルチオ)チアゾール (2.89g、収率:48.0%)を得る。

融点: 210℃ (分解)

IR (ν<sub>max</sub>): 3170, 1720, 1695, 1575, 1555, 1335 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz, ppm): 2.19 (3H, s), 2.39 (3H, s), 7.16 (1H, d, J=5Hz), 7.70 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=5Hz), 12.38 (1H, s)

Mass: M<sup>+</sup> 268, M<sup>+</sup> 267, M 265, m/e 224, 182, 165

#### 実施例55

実施例2と同様にして、2-アセチルアミノ-5-(4-メチルピリジン-2-イルチオ)チアゾールから、2-アミノ-5-(4-メチルピリジン-2-イルチオ)チアゾール (0.40g、収率:16.4%)を得る。

融点: 158-159℃

IR (ν<sub>max</sub>): 3430, 3280, 3100, 1620, 1565, 1520, 1490, 1330, 1210 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz, ppm): 2.39 (3H, s), 7.14 (1H, d, J=5Hz), 7.15 (1H, s), 7.43 (2H, s), 8.47 (1H, d, J=5Hz)

Mass: M<sup>+</sup> 226, M<sup>+</sup> 225, M 224, m/e 182, 138

元素分析: C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>として

計算値: C 42.84, H 3.59, N 24.99

実測値: C 42.81, H 3.50, N 24.86

#### 実施例56

溶媒 (10:1) で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アセチルアミノ-5-(4-アミノピリジン-2-イルチオ)チアゾール (1.3g、収率:48.7%)を得る。

融点: 255-258℃ (分解)

IR (ν<sub>max</sub>): 3400, 3350, 3200, 1692, 1650, 1585, 1325, 1300 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz, ppm): 2.16 (3H, s), 6.17 (1H, d, J=6Hz), 7.02 (2H, s), 7.59 (1H, s), 7.85 (1H, d, J=6Hz), 12.31 (1H, s)

Mass: M<sup>+</sup> 268, M 267, m/e 225, 205, 183

#### 実施例54

実施例41と同様にして、2-アセチルアミノ-5-ブromoチアゾールから、2-アセチルアミノ-5-(4-ヒドロキシピリジン-2-イルチオ)チアゾール (0.35g、収率:28.8%)を得る。

IR (ν<sub>max</sub>): 3150, 1665, 1565, 1535, 1300, 1275, 1230 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz, ppm): 2.18 (3H, s), 6.25 (1H, d, J=6Hz), 7.70 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=6Hz), 12.0-12.6 (2H, s)

Mass: M<sup>+</sup> 269, M 268, m/e 259, 197, 135

#### 実施例55

2-アセチルアミノ-5-(4-ヒドロキシピリジン-2-イルチオ)チアゾール (3.7g) をエタノール (100ml)、テトラヒドロフラン (40ml) および6N塩酸 (20ml) の混合物に加え、これを攪拌下6.5時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8.5に調整する。析出物を回収し、水洗後、減圧下に乾燥して固形物を得る。これをシリカゲル (シリカゲル60, 70-230メッシュ; メルク: 250g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (10:1) で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノ-5-(4-ヒドロキシピリジン-2-イルチオ)チアゾール (0.45g、収率:14.5%)を得る。

融点: 210-220℃ (分解)

2-アミノ-5-(2-ピリジニルチオ)チアゾール (1.0g) のピリジン (20ml) 溶液に、メタンスルホンクロリド (0.8ml) を攪拌下5℃で添加する。混合物を室温で24時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加える。混合物をテトラヒドロフランと酢酸エチル (1:1) の混合物で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶液を減圧濃縮して固形物を得る。これを50%エタノールで再結晶して、2-メタンスルホンアミノ-5-(2-ピリジニルチオ)チアゾール (0.60g、収率:43.8%)を得る。

融点: 200℃ (分解)

IR (ν<sub>max</sub>): 3120, 1585, 1545, 1440, 1305, 1140 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz, ppm): 2.98 (3H, s), 7.35 (1H, t, J=7Hz), 7.76 (1H, s), 8.71 (2H, d, J=7Hz), 12.89 (1H, br s)

Mass: M<sup>+</sup> 290, M<sup>+</sup> 289, M 288, m/e 209, 168

元素分析: C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>として

計算値: C 33.32, H 2.80, N 19.43

実測値: C 33.04, H 2.74, N 19.06

#### 実施例56

実施例40と同様にして、2-アミノ-5-(2-ピリジニルチオ)チアゾールから、2-アミノ-5-(2-ピリジニルスルフィニル)チアゾール (0.52g、収率:32.2%)を得る。

融点: 206℃ (分解)

IR (ν<sub>max</sub>): 3300, 3200, 1615, 1565, 1545, 1520, 1230, 1150 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz, ppm): 7.67 (1H, t, J=5Hz), 7.73 (1H, s), 7.87 (2H, s), 8.89 (2H, d, J=5Hz)

Mass: M 225, m/e 210, 178, 168, 147

元素分析: C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>として

計算値: C 37.16, H 2.67, N 24.76

(16)

元素分析: C 36.78, H 2.62, N 24.62

実施例60

実施例49と同様にして、2-アミノ-5-(2-ピリミジニルチオ)チアゾールから、2-アミノ-5-(3-ピリミジニルスルホニル)チアゾール (0.464 g、収率: 8.1%) を得る。

融点: 214°C (分解)

IR (KBr): 3400, 3100, 1615, 1570, 1515, 1335, 1210, 1140  $\text{cm}^{-1}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHz, ppm): 7.73 (1H, s), 7.60 (1H, t, J=5Hz), 8.23

(2H, s), 9.05 (2H, d, J=5Hz)

Mass:  $M^{+2}$  244,  $M^{+1}$  243,  $M$  242,  $m/c$  178, 136

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

